

DI+

| 기획특집 |
천식

1975년 4월 7일 등록 라-1872호
서울시 용산구 청파로 295-1(청파로 2가)

MMG
Medical Management Group

비듬이라는 꼬리표를 떼자, 니조랄과 함께!

hu 휴온스

Nizoral®



임상참여자의 약 90% 증상완화*

임상참여자의 약 90% 증상완화*

Reference 1. 케토코나졸 2% 샴푸를 4주 동안 일주일에 두 번 사용시, 환자의 88%가 흉반, 박리 및 가려움증 증상 개선

Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. British Journal of Dermatology 1995; 132: 441-445.

광고심의필: 2021-1596-004700 ※ 부작용이 있을 수 있으니 첨부된 '사용상의 주의사항'을 잘 읽고, 의사·약사와 상의하십시오.

빠른 위식도역류질환 복합 치료제

 **에소메졸플러스[®]** 정 40/350mg 20/350mg 출시! (2022년 7월 1일)
(에소메프라졸마그네슘삼수화물 + 수산화마그네슘)



- + 세계 최초 Esomeprazole Mg + Magnesium hydroxide 복합제
- + 속방형 PPI 제제로 복용 후 약 20분 이내 최고혈중농도 도달¹⁾
- + 최적화된 수산화마그네슘 용량 복합으로 정제 크기 소형화²⁾

 **한미약품**

MBA

— MO.BAL.A —

탈모완화, 모발 및 두피케어 솔루션 전문 브랜드, MBA 모발아

BRAND
K

2020년 대한민국 국가대표
공동브랜드 브랜드 K 선정



“더 늦기 전에 지금 시작하세요.”

오랜 R&D와 테스트 끝에 신비의 약초 어성초와 녹차, 자소엽을 2:1:1 황금비율로 적용하였으며, 이 황금비율에 특허받은 한방추출물을 접목하여 MBA 모발아 브랜드가 탄생하게 되었습니다.

피부만큼, 혹은 피부보다 더 중요한 두피와 모발
데이셀의 헤어 집중 관리 MBA 모발아 라인으로
탈모 고민, 새치고민을 해결하고
풍성한 모발과 건강한 두피를 되찾으세요.

약국 입점 및 지점개설 문의
김경원 본부장 010-4532-7434 (문자가능)

DAYCELL

DRUG INFORMATION

Contents+



기획특집 - 천식

- 08 진단과 치료 / 진현정
- 23 인터뷰 / 김성렬·권재우
- 32 약물작용원리 / 이정연
- 46 약품정보 / 강지수
- 56 부작용사례와 대처법 / 신지후
- 62 임상현장 핫이슈 / 의약정보 DI
- 70 임상DATA / 트렐리지 엘립타

[SPECIAL REPORT] 신약개발 유망 바이오기업 시리즈

- 77 티움바이오

- 85 건강한 성형이야기 한상훈
상안검성형술의 체크포인트와 수술시기

| 기획특집

SABA(속효 흡입 베타2 항진제)는 천식 증상의 빠른 호전을 유도하지만 사용이 잦아지면 내성 발생으로 유효성의 감소가 발생할 수 있기 때문에 SABA 단독사용보다는 저용량 ICS/포모테롤 복합제가 우선 요법으로 사용된다. 이에따라 SABA 필요시 단독치료는 성인과 청소년에서 더 이상 추천되지 않는 상황이다.

| 임상현장 핫이슈

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과 이진국 교수·조용숙 교수 연구팀은 진단 및 치료 기준이 정립되어 있지 않은 천식-만성폐쇄성 폐질환 중첩(Asthma-COPD overlap, ACO) 환자군을 대상으로 동일한 진단 기준을 적용한 결과, 인종과 상관없이 비슷한 유행률을 보이며 ACO 환자군은 COPD 단독 환자군에 비해 높은 악화 위험이 있다는 연구결과를 확인했다.

차원이 다른 피로엔 차원이 다른 비타민
 육체피로 | 입안염 | 체력저하 | 눈의피로 | 근육통

1 고품량 활성 비타민
 베포타이민 100mg이 함유되어 있습니다.

2 빠르고 지속적인 효과
 베포타이민은 일반 티아민 대비 흡수율이 5배 더 높습니다.

3 UDCA + 항산화성분
 베포타이민 9종 뿐만 아니라 UDCA 30mg, 각종 항산화 성분을 포함합니다.

4 차원이 다른 종근당의 iLet 특허공법*
 알약 크기를 줄이고 간편한상기 병세를 개선하여 복용이 훨씬 편해졌습니다. *특허항목 제10-2020-012048(2020. 4. 29)

※효과자료: 2021-1996-002100 | 부작용이 있을 수 있으나 처방 시 사용 시 주의사항을 꼭 읽고, 194-4949-9478(베포벨 B)로 문의하십시오.

Atorvastatin

The 1st Triple combination

Candesartan 성분의 새로운 조합으로 완성된

칸타벨에이

Candesartan **Amlodipine**



88 심창구 교수의 약창춘추(藥窓春秋)

'삼 속의 작은 깨달음 2'

92 DATA / 자료

국내임상시험 허가현황
해외바이오의약품 임상현황
특허정보(특허목록/특허권심사정보)



158 Culture / CLASSI그널

아드리엘김 / 모멘텀클래식
박병준 / 클래스스토리

163 독자코너

164 편집자문위원회/ 자문위원 프로필

166 과일호안내



| 성형이야기

“눈꺼풀이 얇고 늘어지는 경우는 나이가 많거나 선천적으로 얇은 경우에 생긴다. 눈꺼풀이 얇고 움푹 들어간 눈은 구조상 서양인과 닮아 눈썹과 속눈썹 사이에 움푹 들어간 부분이 눈에 띄게 보이고 쌍꺼풀이 잘 생기지 않을 수도 있다. 그래서 얇고 늘어진 눈꺼풀을 가진 환자의 상안검수술이 더 까다롭다”

| 약창춘추

“당시에는 그 정도 성격이면 대개 서울대 공대를 지원하던 시절이었다. 공대 화공과가 최고의 인기를 끌고 있었다. 공대에 관심이 없는 나는 서울대 약대 제약학과에 지원하였다. 그러나 약대에서 무얼 배우는지, 졸업하면 무슨 일을 하는지를 알고 지원한 것은 아니었다. 당시에는 거의 모든 고등학교가 합격 가능성만을 척도 삼아 입시 지도를 하고 있었다. 제약학과를 선택한 것은 무엇보다 학과 이름이 그럴듯해 보여서였다”

국내 220여 제약바이오기업 주요 정보를 한 곳에 모은 ‘경영인의 필수 지침서’

한국제약바이오기업총람은 글로벌 제약사로 성장하고 있는 국내 제약·바이오 기업들의 투자정보, 취업·창업정보, 기업분석 등 핵심 정보를 통하여 성장 가능성에 대한 구체적 데이터를 제시합니다.



*상장 및 비상장 제약바이오 기업의 기업정보, 경영정보, 재무정보 주요 주주현황 등을 수록 하였습니다.

2021년판

2021 한국제약바이오기업총람

Korea Pharmaceutical & Bio Companies Guidebook

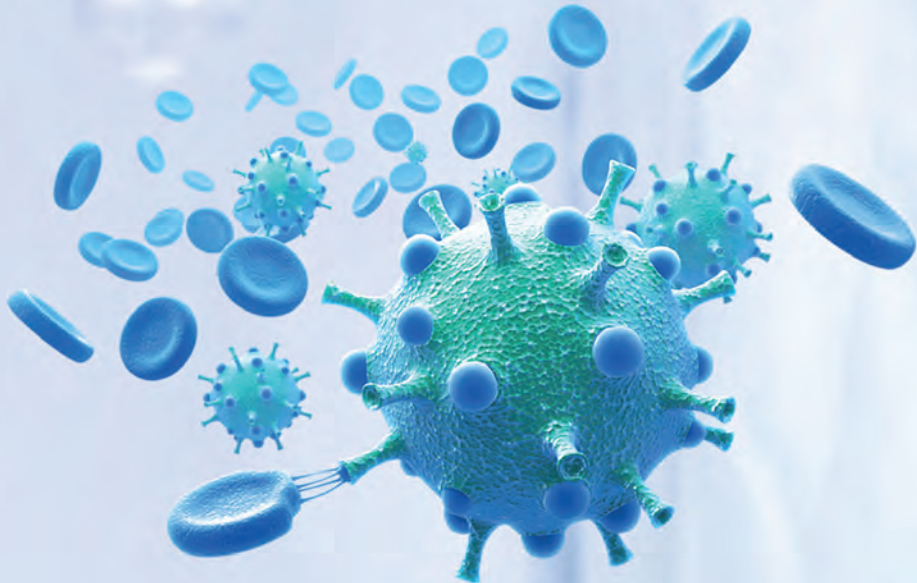
■ 판매가 50,000원 / 1018쪽

구입문의 TEL: (02) 3270-0119 FAX: (02) 3270-0139 www.yakup.com(Book Mall)

약업신문사

천식

천식은 기도의 만성 염증 반응으로 인해 기도 과민성과 가역적인 기도 폐쇄가 발생하여 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침, 쌉쌉거리는 숨소리 등이 발생하는 질환이다. 천식은 흔한 만성 질환 중의 하나로 국민건강영양조사에 따르면 우리나라 19세 이상 성인에서 천식 유병률은 3% 정도, 70세 이상에서는 6~8%로 보고되고 있으며 특히 젊은 성인층에서 꾸준히 증가하고 있다. 천식은 이와 같은 높은 유병률로 인해 많은 비용이 발생하는 질병 중의 하나이다. 천식으로 인한 조기 사망, 결석, 조퇴 등은 생산성 손실을 유발하여 사회 경제적인 부담이 크게 증가하게 된다.





Contents

진단과 치료/ 진현정
인터뷰/ 김성렬·권재우
약물 작용원리/ 이정연
약품정보/ 강지수
부작용사례와 대처법/ 신지후
임상현장 핫이슈/ 의약정보 DI
임상DATA/ 트렐리지 엘립타

진단과 치료



진현정
영남대학교 의과대학

영남대학교 의과대학 졸업
 영남대학교 의과대학 부속병원 내과 전공의
 영남대학교 의과대학 부속병원 호흡기내과 전임의
 아주대학교 의과대학 부속병원 알레르기내과 전임의
 대한내과학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한천식알레르기학회 정회원
 대한천식알레르기학회 대구경북지부 학술이사
 ❶ 영남대학교 의과대학 부속병원 호흡기알레르기내과 조교수

기관지 천식의 진단과 치료

Key Note

- 천식은 다양한 임상양상과 경과를 보이는 질환이므로 환자 상황에 맞게 치료가 이루어질 수 있도록 대한천식알레르기학회와 대한결핵 및 호흡기학회에서 진료지침을 정리하여 발표하고 있다.
- 최근 진료지침에서는 천식 진단 시 특징적인 임상증상 확인 뿐만 아니라 폐기능검사를 시행하여 가변적인 기류제한을 확인하도록 권장하고 있다.
- 증상이 거의 없는 경증 천식에서도 중증 급성 악화가 발생할 수 있으므로 증상이 있을 때만 속효성 기관지 확장제 치료법은 권고하지 않고 있으며 필요 시 흡입용 스테로이드/포모테롤 복합제 사용법 또는 흡입용 스테로이드 지속적 사용/필요 시 속효성 기관지 확장제 사용법을 권고하고 있다.
- 천식 치료의 목표는 증상 조절과 미래 위험 최소화이고 이를 위해서 단계 올림법 또는 단계 내림법을 적절하게 사용하여 치료한다.
- 천식이 잘 조절되지 않을 경우 약제 단계 올림 전에 동반질환 조절여부, 흡입기 사용법 확인 등 사전 점검이 반드시 필요하다.
- 단계 4에서는 잘 조절되지 않는 경우 지속성 기관지 확장제, 흡입용 스테로이드 고용량으로 증량을 고려할 수 있고, 환자 표현형을 확인하여 다양한 생물학적 제제를 사용할 수 있다.

서론

최근 만성 기침으로 병원에 오는 환자가 늘어나고 있는 것 같다. 코로나 19 감염증 이후 기침이 시작되어서 지속되는 감염 후 기침인 경우도 있지만 자세하게 병력 청취를 해보면 코로나 19에 감염되기 전에도 감기에 걸리면 3주 이상 기침을 하거나 숨이 차거나 쌉쌉거리는 숨소리가 났었던 적이 있다고 말하는 환자들이 많다. 이런 환자들의 경우에는 천식을 생각해 보아야 한다.

천식은 기도의 만성 염증 반응으로 인해 기도과민성과 가역적인 기도폐쇄가 발생하여 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침, 쌉쌉거리는 숨소리 등이 발생하는 질환이다. 천식은 흔한 만성 질환 중의 하나로 국민건강영양조사에 따르면 우리나라 19세 이상 성인에서는 천식 유병률이 3% 정도, 70세 이상에서는 6~8%로 보고되고 있으며 특히 젊은 성인층 (19~49세)에서는 꾸준히 증가하고 있다.

천식은 높은 유병률로 인해서 많은 비용을 소모하는 질병 중의 하나이다. 천식으로 인한 조기 사망, 결석, 조퇴 등은 생산성 손실을 유발하여 사회 경제적인 부담이 증가하게 된다. 전체 천식 환자의 10% 정도로 추정되는 중증 천식 환자는 직업 중단율이 44.4%로 보고되고 있고, 병원 내원, 입원 등으로 인한 사회 경제적 손실도 큰 것으로 알려지고 있다.

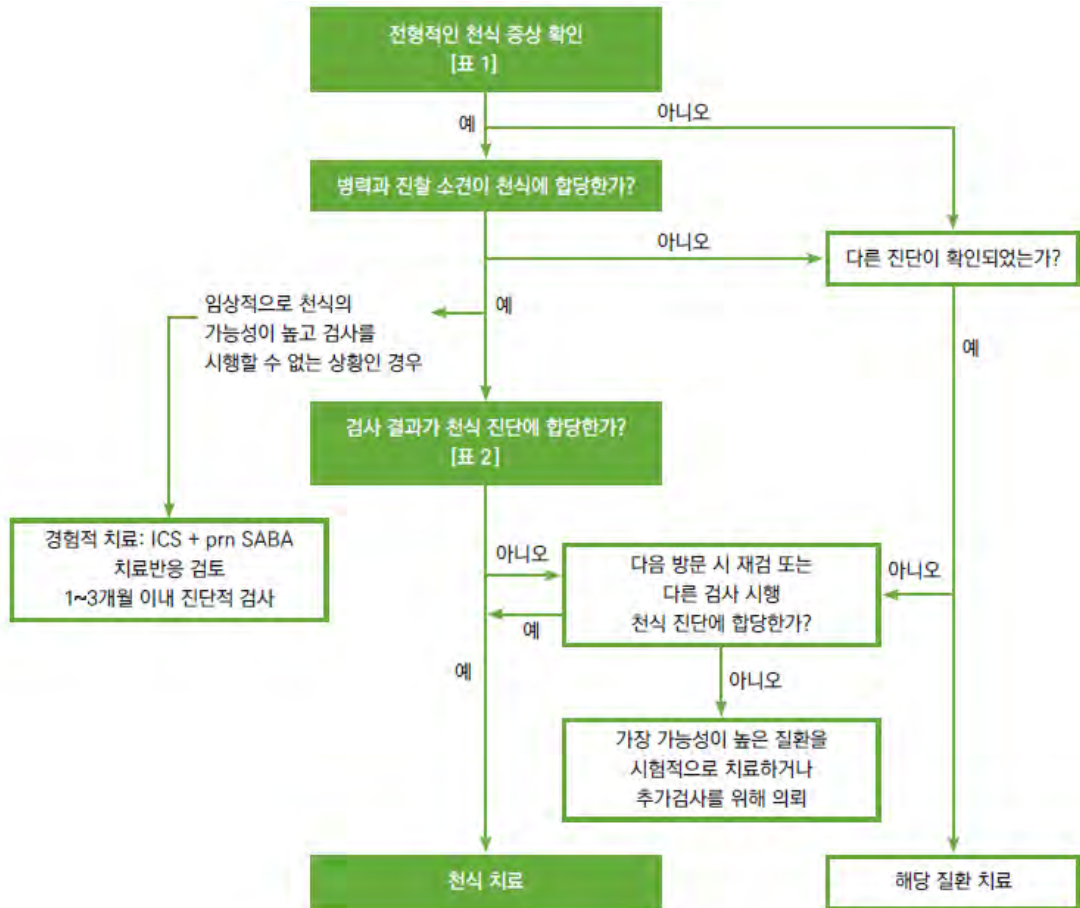
천식은 비교적 약물에 대한 치료 반응이 좋은 질환 중의 하나이다. 그러나 적절히 치료를 하지 않는 경우에는 기도개형이 발생하여 약물에 대한 효과가 떨어지고 악화가 반복되는 중증 천식으로 진행할 수 있다. 빠른 진단과 규칙적인 치료가 매우 중요한 질환이라 할 수 있다.

매년 Global Initiative For Asthma (GINA)에서는 진료 지침을 수정 또는 보완하여 발표하고 있고 이를 바탕으로 최근 대한천식알레르기학회와 대한결핵 및 호흡기학회에서도 진료 지침을 발표하고 있다. 이번에는 진료 지침을 바탕으로 천식을 진단하고 치료하는 방법에 대해서 정리하고자 한다.

본론

1. 천식 진단

가. 병력과 진찰



<그림 1> 천식이 의심되는 환자 진단 순서

천식은 기침, 호흡곤란, 가슴 답답함, 천명음 등 특징적인 증상과 가변적인 기류제한을 확인하여 진단할 수 있다.(그림 1) 그러나 호흡곤란, 기침 등의 증상은 천식 이외의 다른 호흡기 질환에서도 나타날 수 있으므로 증상의 특징과 변화 양상을 잘 확인하여야 한다.(표1) 알레르기 비염, 천식, 아토피 피부염과 같은 알레르기 질환의 과거력이나 가족력도 천식 진단에 도움이 될 수 있으므로 병력 청취 시 확인이 필요하다.

<표1> 천식 증상의 특징

가변적인 호흡기 증상의 병력	
호흡곤란, 천명, 기침, 가슴답답함	일반적으로 한 가지 이상의 증상 · 시간에 따라 변동성을 보이며 다양한 강도로 나타남 · 밤이나 기상 직후 더 나빠지는 경우가 많음 · 운동, 웃음, 알레르겐, 찬 공기에 의해 나타나기도 함 · 바이러스 감염 시 나타나거나 더 악화됨

천식 환자의 진찰 소견은 정상인 경우가 많다. 가장 흔한 이상 소견은 청진할 때 들리는 호기 천명음이다. 그러나 천명음은 만성 폐쇄성 폐질환, 이물질 흡인, 기관연골 연화증, 상기도질환 등 다른 질환에서도 들릴 수 있으므로 천명음만으로 성급하게 천식을 진단하지 않도록 주의가 필요하다.

나. 검사

1) 폐기능검사

천식은 의심되는 증상이 있는 환자에서 폐기능검사로 가변적인 호기 기류제한을 확인하여 진단한다. 과거에는 특징적인 증상 만으로도 천식 진단이 가능했지만 현재 많은 지침에서는 검사를 통한 가변적 기류 제한을 확인하도록 강조하고 있다. 가변적인 기류 제한 여부는 다양한 방법으로 확인할 수 있다.(표2) 가장 흔히 사용하는 검사법은 속효성 기관지 확장제 처치 후 FEV1이 기저치에서 12%와 200 mL보다 증가하는 결과를 확인하거나 메타콜린이나 만니톨을 흡입하여 기도과민성을 확인하는 방법이다. 그러나 증상이 심하거나 기존 약을 중단할 수 없을 경우에는 흡입용 또는 경구용 스테로이드로 치료 후 4주 후 기류제한의 변동성을 확인하는 방법도 매우 유용할 수 있다.

<표2> 가변적인 기류 제한 확인법

호기 기류제한의 변동성 확인(variable expiratory airflow limitation)	
폐기능의 과도한 변동성*과 기류제한 확인* (아래 검사 중 한 개 이상)	변동성이 크거나 자주 반복될수록 천식 가능성이 높아짐 FEV1이 낮을 때 FEV1/FVC가 감소되어 있는 것을 확인하여야 함 (참고치: 성인 >0.75~0.8, 소아 >0.8)
기관지 확장제 반응 양성 (SABA ≥4시간, LABA ≥15시간 중지 후 시행)	· 성인: 살부타몰 200~400 µg 흡입 10~15분 후 FEV1 증가가 기저치보다 >12% 이면서 >200 mL (FEV1 증가 >15%이면서 >400 mL이면 더 명확) · 소아: FEV1 증가 >12%

호기 기류제한의 변동성 확인(variable expiratory airflow limitation)

2주간 1일 2회 측정된 PEF의 과도한 변동성*	· 성인: 일일 PEF 변동 >10%** · 소아: 일일 PEF 변동 >13%**
항염증 치료 4주 후 폐기능의 유의한 개선	· 성인: 호흡기계 감염이 없는 상태에서 FEV1 증가 >12% 이면서 >200 mL (또는 PEF 증가† >20%)
운동 유발검사 양성*	· 성인: FEV1 감소 >10%이면서 >200 mL · 소아: FEV1 감소 >12% 또는 PEF 감소 >15%
기관지유발검사 양성	· 메타콜린 또는 히스타민 유발검사로 FEV1 감소 >20% 또는 표준화된 과호흡, 고 장성 식염수, 만니톨을 이용하는 경우 FEV1 감소 >15%
방문할 때마다 측정된 폐기능의 과도한 변동성*	· 성인: FEV1 변동 >12%이면서 >200 mL · 소아: FEV1 변동 >12% 또는 PEF 변동 >15%

FEV1: 1초간 강제호기량, FVC: 강제폐활량, PEF: 최고호기유속, SABA: 속효성 베타2 항진제, LABA: 지속성 기관지 확장제

*증상이 있는 경우 또는 아침 일찍 반복해서 시행할 수 있다.

**PEF를 하루에 두 번 측정된 후 PEF의 일중 변동치를 계산하는 방법은 다음과 같다([일중 최고 PEF - 일중 최저 PEF]/일중 최고 PEF와 일중 최저 PEF의 평균). 이 값의 1-2주일간 평균치를 구한다.

†PEF는 측정하는 기계마다 20%까지 차이가 날 수 있으므로 같은 기계를 이용해서 측정하여야 한다. 심한 급성 악화나 바이러스 감염이 있을 때에는 기관지 확장제 반응이 나타나지 않을 수 있다.

2) 기관지 유발검사

메타콜린, 만니톨 흡입, 운동, 과호흡 유발 등을 시행한 후 폐기능을 측정하여 기저 FEV1 수치에 비해 10~20% (검사법에 따른 차이) 감소 여부를 확인하여 기도과민성 여부를 평가한다. 흡입용 스테로이드를 사용하지 않는 환자에서 나온 음성 결과는 천식을 배제하는데 도움이 되지만 기관지과민성 검사에서 양성으로 나온 환자가 항상 천식이라는 것을 의미하지는 않으며 천식 진단을 위해서 항상 특징적 증상의 패턴과 다른 임상적 특징도 고려하여야 한다.

3) 알레르기 검사

흔한 알레르겐에 대하여 알레르기 소인을 가지고 있는지 여부를 확인하기 위해서 피부 바늘따끔 검사와 혈청 특이 IgE 항체를 측정해 볼 수 있다. 그러나 피부 바늘따끔 검사 또는 혈청 특이 IgE 항체에 양성이라고 해서 알레르겐이 노출될 때 반드시 증상을 생긴다는 의미는 아니므로 환자의 병력 확인을 통해 알레르겐 노출과 증상과의 관계를 확인하여야 한다.

4) 호기 산화질소(fractional concentration of exhaled nitric oxide, FeNO) 측정검사

호기 산화질소 농도는 기도와 혈중 호산구성 염증 정도를 확인할 수 있는 검사이다. 폐기능검사에 비해 측정이 간편하다. 천식을 진단하거나 천식 진단을 배제할 때 사용할 수는 없으나 기도의 호산구성 염증 정도, 약물 순응도 등을 평가하는데 도움이 되며 중증 천식에서 약물 선택에 중요한 지표로 이용된다.

2. 천식의 치료

가. 비약물치료

천식은 알레르기물질, 대기오염물질 등의 환경 요인, 약물, 식품, 바이러스 감염 등에 의해서 악화될 수 있다. 알레르기 검사 결과와 임상 증상을 바탕으로 하여 개인의 알레르기 원인 물질을 확인하고 회피하는 등 환경관리에 신경을 써야 한다. 간접 흡연을 포함한 흡연은 천식의 조절 불량, 입원과 천식으로 인한 사망 증가, 폐기능 감소, 스테로이드 효과 감소와 관련성이 있다고 알려져 있다. 천식 환자들은 반드시 금연하도록 권장하여야 하며 이를 위해서 금연 프로그램을 이용하도록 교육하는 것이 중요하다. 일부 환자에서는 특정 약에 노출되면 천식이 악화되는 경우가 있는데 가장 잘 알려져 있는 원인 약은 아스피린 또는 비스테로이드 항염증제 (NSAIDs)이다. 약물에 의한 악화 병력이 확인되면 원인 약 사용 위험성을 설명하고 안전한 약을 처방받도록 안내해 주어야 한다. 그러나 모든 천식 환자에서 NSAIDs 사용이 금지되는 아니다.

나. 약물 유지치료

1) 천식 치료 목표와 약물 종류

천식의 치료 목표는 천식 조절 상태를 유지하여 정상적인 일상 활동을 하는 것이고 이와 더불어 천식에 의한 사망, 급성 악화, 지속적인 기류제한, 약물 부작용을 최소화하는 것이다. 이를 위해서 적절한 약물을 사용하여 꾸준히 관리하고 치료하여야 한다. 천식 치료 약물은 질병조절제, 증상완화제, 추가 약제 등 세 범주로 분류할 수 있다. (표3) 질병조절제는 기도염증, 천식 증상, 급성 악화, 폐기능 저하 위험 감소 효과가 있는 약으로 꾸준히 사용해야 하는 약제이다. 증상완화제는 천식 증상이 있을 때 증상 호전을 위해서 사용하는 약제이다. 중증 천식 조절을 위한 추가 약물은 고용량의 질병조절제를 사용하여도 증상이 지속되거나 급성 악화가 반복될 때 추가를 고려할 수 있는 약제이다. 천식이 진단되면 최대한 빨리 질병조절제를 시작하여 규칙적으로 꾸준히 사용하는 것이 바람직하다. 천식이 발생하고 2~4년 내에 흡입 스테로이드를 시작하지 않으면 결국 더 고용량의 흡입용 스테로이드를 사용하여

<표3> 천식 치료 약제 분류

천식 치료 약제 분류	종류
질병조절제	흡입용 스테로이드/지속 베타2 항진제 류코트리엔 조절제 테오필린 등 크산틴계 약물
증상완화제	속효성 흡입용 베타2 항진제 저용량 흡입용 스테로이드/포모테롤 복합제
추가 고려 약제	지속성 항콜린 기관지 확장제 생물학적 제제 (항 IgE 항체, 항 IL-5/5R 항체, 항 IL-4Rα 항체) 전신 스테로이드 면역요법(specific allergen immunotherapy) 기타 질병조절제 (마크롤라이드, 면역억제제)

야 천식 조절이 가능하며 폐기능 호전 정도도 낮아진다. 초기 약물 치료는 증상의 빈도나 정도, 야간 증상, 폐기능저하 여부 등에 따라 결정하도록 지침에서 제시하고 있다.(그림 2) 성인에서 흡입용 스테로이드 일일 용량은 표4와 같다.

2) 유지치료와 관찰

지속적으로 천식을 조절하기 위하여 매 방문시마다 천식 조절 정도 평가, 약물에 대한 반응 평가, 필요 시 치료 약물 조절을 하게 된다. 천식 조절 상태를 잘 유지하고 급성 악화, 고정 기류제한, 약물 부작용을 최소화하기 위해서 질병조절계를 단계적인 접근 방식으로 조정하여야 한다.(그림 2)

<표4> 성인 흡입용 스테로이드 일일 용량 약물간 비교

약물	저용량 (µg/일)	중간용량 (µg/일)	고용량 (µg/일)
Beclomethasone dipropionate (pMDI, HFA)	100-200	200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	400-800	>800
Ciclesonide (pMDI, HFA)	80-160	160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	100	200
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	250-500	>500
Fluticasone propionate (pMDI, HFA)	100-250	250-500	>500

HFA: hydrofluoroalkane (수소불화알칸)을 정량분사 흡입기의 추진체 사용시, pMDI: 정량분사흡입기, DPI: 분말흡입기

가. 천식 조절 평가

천식 증상 조절 정도는 지난 4주간의 증상을 4가지 항목에 대해 조사하여 평가한다. 4가지 항목에 해당하는 증상이 없을 경우 천식은 잘 조절된다고 평가하고, 1~2개 증상이 있을 경우 부분 조절, 3~4개 증상이 있을 경우 조절 안됨으로 평가한다.

<표5> 천식 조절 정도 평가

지난 4주간 환자가 경험한 증상	천식 증상 조절		
	조절	부분조절	조절 안 됨
일주일에 2번을 초과하는 주간 증상	있음 □	없음 □	
천식으로 인한 야간 증상	있음 □	없음 □	
일주일에 2번을 초과하는 증상완화제 사용*	있음 □	없음 □	
천식으로 인한 활동 제한	있음 □	없음 □	
	모두 없음	1-2개	3-4개

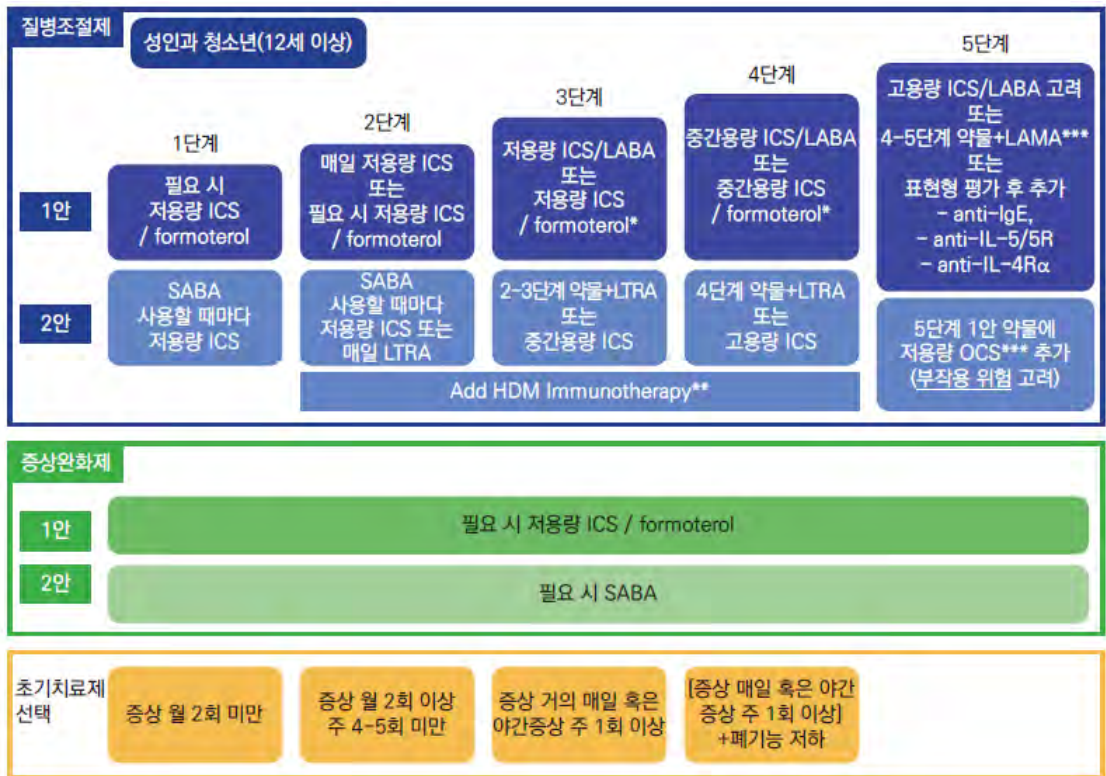
*필요할 때 흡입용 스테로이드/포모테롤 사용 또는 운동 전 속효성 흡입용 베타2 항진제 예방적 사용은 제외

천식 조절은 현재 증상 조절과 미래의 위험을 포함한다. 미래 위험에는 급성 천식 악화, 고정 기류제한, 약물 부작용 위험이 포함된다. 부적절한 약물 사용, 동반 질환, 환경 노출, 정신적 또는 사회경제적 문제 등도 조절 가능한 천식 악화 위험 요인이다. 천식으로 기관삽관이나 중환자실 치료를 받았거

나 최근 12개월 간 1회 이상 중증 천식 악화가 있었던 경우 또한 천식 악화의 독립적 주요 위험인자이다. 고정 기류제한의 위험 요인으로는 병력(조산, 저체중 출생아 또는 급격한 유아기 체중 증가, 만성 점액 과다분비)이나 부적절한 약물 사용, 환경 노출 등이 있다.

나. 천식 유지치료와 치료 단계의 조정

환자의 현재 천식 조절 상태에 따라 약물을 선택한다. 천식이 현재의 치료로 조절되지 않으면 천식 조절 상태에 도달할 때까지 치료 단계를 올려야 한다. 천식이 부분적으로 조절되고 있으면 기존에 투여 중이던 약물의 용량을 늘리거나 추가적으로 약물을 투여할 수 있는지를 고려한다. 천식이 조절된 상태로 최소한 3개월 동안 유지되면 치료 단계를 낮추어 볼 수 있는데, 이는 천식 조절 상태를 유지하면서 치료 단계와 약물의 투여량을 최소화시키기 위해서이다. 치료 1단계부터 5단계 치료 과정 모두에서 환자의 증상을 신속히 개선하기 위하여 증상완화제를 사용하여야 한다. (그림2)



*질병조절제와 증상완화제로 동시 사용하도록 처방받은 환자, **FEV1>70%, HDM 감작, 비염 동반된 경우 고려, ***티오트로피움 추가(≥6세), ICS/LABA/LAMA 3제(triple) 복합제 사용(≥18세)
ICS: 흡입용 스테로이드, LABA: 지속성 흡입용 베타2 항진제, SABA: 속효성 흡입용 베타2 항진제, LTRA: 류코트리엔 조절제

<그림 2> 천식 증상 조절과 미래 위험 최소화를 위한 단계적 접근 방식

최근 천식 진료 지침에서 가장 큰 변화는 기존 단계 1 치료를 적용할 수 있었던 증상이 거의 없는 경증 천식 환자에서 필요 시 흡입용 스테로이드와 포모테롤 복합제를 사용하도록 권고하거나 또는 저용량 흡입용 스테로이드와 속효성 기관지 확장제를 사용하도록 권고하고 있다는 것이다. 현재 지침에서는 속효성 기관지 확장제 단독 사용은 권고하지 않는다. 이런 변화의 근거는 다음과 같다.

- 증상이 거의 없는 천식 환자도 중증이나 치명적인 악화를 경험할 수 있다.
- 필요 시 저용량 부테소니드/포모테롤을 사용한 2단계 치료는 속효성 베타2 항진제 단독 치료와 비교할 때 중증 천식 악화 위험을 3분의 2로 낮췄고 매일 흡입용 스테로이드를 규칙적으로 사용하였을 때보다 사용된 흡입용 스테로이드 용량은 20% 미만이었다.
- 증상이 빈번하지 않은 환자에게 매일 규칙적으로 흡입 스테로이드를 사용하도록 할 경우 순응도가 매우 감소하여 속효성 베타2 항진제만 사용할 위험이 높아진다.
- 필요할 때 저용량 부테소니드/포모테롤 치료는 증상 조절과 미래 위험 예방 목적으로 질병조절제와 증상완화제를 동시에 사용 가능하게 하고, 천식 치료에서 환자가 속효성 베타2 항진제에 의존하는 것을 피할 수 있다

4단계 치료에도 증상이 잘 조절되지 않거나 급성 악화가 발생하였을 경우에는 천식 치료 5단계 치료를 고려하여야 한다. 기존 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 주로 사용하였던 항콜린제를 6세 이상의 천식 환자에서 흡입용 스테로이드와 기관지 확장제 복합제에 추가하여 사용을 고려해 볼 수 있다. 알레르기 상태 확인, 객담이나 혈액 호산구, 호기산화질소 수치 확인을 하여 천식의 표현형 평가를 시행하고 적절한 생물학적 제제 사용을 고려해 볼 수 있다.(표6) 현재 다양한 생물학적 제제가 치료에 이용되고 있으며 천식 악화 예방, 증상 호전, 폐기능 개선, 전신 스테로이드 감량 또는 중단, 아토피 피부염, 부비동염, 비염, 두드러기 등 동반된 질환 개선에서 효과를 보여주고 있다.

<표6> 현재 우리나라에서 사용 가능한 생물학적 제제

약물 작용 기전	약제	대상
항 IgE 항체	피하 주사 오말리주맙	중증 알레르기 천식
항 IL-5/5R 항체	피하 주사 메플리주맙 정맥 주사 레슬리주맙 피하 주사 벤라리주맙	중증 호산구성 천식
항 IL-4R α 항체	피하 주사 듀필루맙	중증 2형 천식 환자나 경구 스테로이드 유지가 필요한 경우

천식 환자는 정기적인 진료를 통해서 조절이 잘 되면 조절 상태를 유지하면서 치료 단계를 낮추고 조절이 잘 되지 않으면 치료 단계를 올려야 한다. 치료 단계를 올리기 전 다음과 같은 점을 확인하고 교정하여야 한다.

- 잘못된 진단
- 흡연
- 부정확한 흡입제 사용

- 약물 순응도 감소
- 지속적인 알레르겐 등 원인물질 노출
- 호흡기 증상에 영향을 미칠 수 있는 다른 질환의 동반(예, 만성 비부비동염, 위식도 역류, 수면무호흡, 비만, 우울증/불안 장애 등)

3개월 이상 천식 조절 상태가 유지되고 폐기능이 개인 최고치로 유지되면 치료 단계를 낮출 수 있다. 갑자기 흡입용 스테로이드를 중단할 경우 급성 악화의 위험이 증가하므로 주의하여야 한다. 치료 단계를 낮출 때에는 증상 조절과 악화 가능성에 대하여 환자와 충분히 상의하여 약물 용량을 줄이는 것이 이상적이다. 치료 단계를 낮추는 방법은 표7과 같다.

<표7> 치료 단계 낮추는 방법

천식 치료 단계를 낮추는 원칙		
- 3개월 이상 천식 증상이 잘 조절되고 폐기능의 변화가 없을 때 고려. 급성 악화의 위험이 있거나 고정 기류제한이 있을 경우 면밀한 감도가 필요함. - 적절한 시기 선정(급성 호흡기 감염, 여행, 임신시 변경을 피할 것). - 환자에게 감량 과정에 대해 설명하고 증상 악화 시 사용할 약물이 준비되어 있는지 확인하며 악화 시의 행동지침에 대해 숙지하도록 함. - 3개월 간격으로 흡입용 스테로이드 용량을 25~50% 씩 감량하는 것이 안전.		
현재단계	현재 약물과 용량	단계를 낮추는 방법
5단계	고용량 ICS/LABA +경구 스테로이드	- 고용량 ICS/LABA 용량 지속+경구 스테로이드 감량 - 경구 스테로이드 감량 시 기준으로 객담 활용 - 경구 스테로이드 격일 사용 - 경구 스테로이드를 고용량 흡입용 스테로이드로 대체
	고용량 ICS/LABA +기타 약물	- 전문가에게 의뢰
4단계	중간용량 ICS/LABA	- ICS 용량을 50%씩 감량하여 LABA 사용 지속 - LABA를 중단하면 악화 발생 위험 증가
	중간용량 ICS/포모테롤	- ICS/포모테롤을 저용량으로 감량하고 필요 시 증상완화제로 사용
	고용량 ICS + 다른 질병조절제	- ICS 용량을 50%씩 감량 + 다른 질병조절제 유지
3단계	저용량 ICS/LABA	- ICS/LABA를 하루 한 번으로 감량 - LABA를 중단하면 악화 발생 위험 증가
	저용량 ICS/포모테롤	- ICS/포모테롤을 저용량으로 감량하고 필요 시 증상완화제로 사용
	중간용량, 또는 고용량 ICS	- ICS 용량을 50%씩 감량 - 류코트리엔 조절제를 추가하는 것은 ICS 용량 감량에 도움
2단계	저용량 ICS 또는 류코트리엔 조절제	- 저용량 ICS 경우 하루 한 번으로 감량 - 필요 시 저용량 ICS/포모테롤로 변경 - 흡입용 SABA를 사용할 때 ICS를 함께 사용 - 성인과 청소년에서 ICS를 완전히 중단하는 것은 속효성 베타2 항진제 단독치료를 하게 되어 급성 악화의 위험을 높이므로 권장되지 않음

3) 일차 의료 기관에서 급성 악화 치료

급성 천식 악화란 호흡곤란, 기침, 천명과 같은 천식 증상과 폐기능이 급속도로 악화되는 상태를 말하며 현재의 치료 수준을 변경하여야 함을 의미한다. 급성 천식 악화는 유발인자에 노출되어 발생하는 경우도 많지만 기존 질병조절제를 잘 사용하지 않아서 발생하는 경우도 많다. 평소에 증상이 거의 없는 경증 천식 환자에서도 중증 급성 천식 악화가 발생할 수 있다고 알려져 있다.

<표8> 급성 천식 악화 유발인자

급성 천식 악화의 유발인자

- 호흡기 바이러스 감염
- 흡입항원 노출(예, 꽃가루, 먼지, 곰팡이 포자 등)
- 식품 알레르기
- 실외 대기오염
- 계절 변화나 학교 개학 시기
- 약물(비스테로이드 소염제, 베타차단제 등)
- 흡입용 스테로이드를 포함한 천식 치료에 잘 순응하지 않는 경우

평소 진료 시에 모든 천식 환자에게 급성 악화가 발생 시 악화 상태를 인지할 수 있도록 악화 증상에 대해 설명하고 서면화된 천식행동 지침을 제공하여 환자가 즉각 대처할 수 있도록 교육하여야 한다.(그림 3)

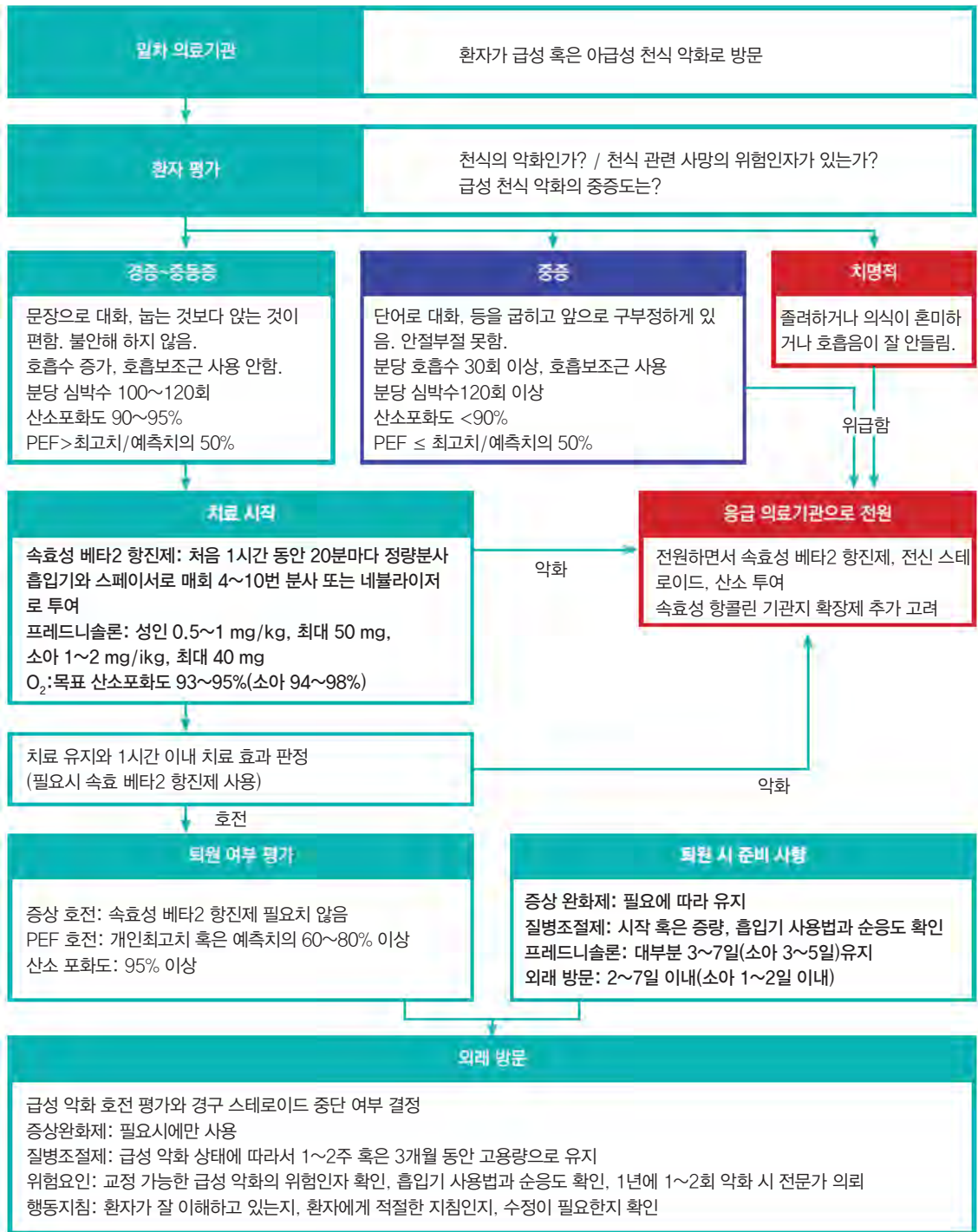
일차 의료기관 진료 시 급성 천식 악화 환자가 내원하게 되면 즉각적인 치료와 함께 간단하고 핵심적인 병력 청취와 신체 검진을 시행하여 신속하게 환자의 상태를 확인하고 적절한 조치를 취할 수 있어야 한다. 중증 급성 악화의 징후가 보이면 주변 상급 응급의료기관으로 전원하여야 한다.(그림4)

4. 특수 상황에서의 천식

가. 임신

임신 준비 중 또는 임신 후 증상이 악화되어 내원하는 환자들을 종종 볼 수 있다. 임신부에서 천식 치료 약제에 대한 부작용을 우려하여 치료를 중단하는 경우가 많은데 실제로는 천식을 치료하지 않을 경우 태아가 받는 악영향이 약물 부작용보다 훨씬 크다고 알려져 있다. 급성 천식 악화나 조절되지 않는 천식은 산모에서 전자간증, 태아에서는 조산, 저체중 출산, 주산기 사망 증가 등과 관련이 있다. 그러나 잘 조절된 천식은 이러한 산모와 태아의 합병증 위험을 높이지 않는다.

천식 환자가 임신을 계획하고 있으면 의사는 천식이 임신에 미치는 영향과 천식 치료제의 필요성에 대해서 충분히 설명을 하여야 한다. 흡입용 스테로이드, 흡입용 베타2 항진제, 몬테루카스트, 테오필린 등은 일상적인 용량에서는 태아에게 지장이 없다고 알려져 있다. 규칙적인 흡입용 스테로이드 사용은 임신 중 천식의 악화를 예방할 수 있으나 임신 중 흡입용 스테로이드 중단은 급성 악화의 주요한



<그림4> 일차 의료기관에서 급성 천식 악화의 진료

위험인자가 된다.

임신 중에는 천식의 중증도가 변할 수 있기 때문에 천식 조절 여부를 지속적으로 파악하고 필요 시 약물 치료를 조절하여야 한다. 대개 임신부의 1/3에서는 천식이 악화되고, 1/3에서는 호전되며, 나머지 1/3에서는 변화가 없다. 임신 중 급성 천식 악화는 임신 중기에 더 많이 발생하는데, 주로 물리적 압력, 호르몬 변화, 산모의 약물에 대한 걱정으로 인한 천식 약물 중단에 기인한다.


나. 수술

일반적인 천식 환자에서 수술 전후로 위험성이 증가한다는 근거는 없지만 폐기능이 감소되어 있는 천식 환자에서는 위험성이 증가할 수 있다. 빈도는 낮지만 일부 천식 환자에서 수술 중 또는 수술 이후 심한 기관지 경련이 발생할 수도 있다. 중증 천식, 조절되지 않는 증상을 가진 경우, 천식 악화 병력, 지속적인 폐기능 감소 등이 동반된 경우에는 더욱 주의가 필요하다. 오랜 기간 고용량의 흡입용 스테로이드를 사용한 경우 또는 지난 6개월 동안 경구 스테로이드를 2주 이상 사용한 경우 수술 중 급성 부신 기능부전의 위험이 있으므로 수술 전후로 하이드로코르티손을 투여하여야 한다. 모든 천식 환자에게 수술 전후로 지속적인 천식 유지치료를 하는 것이 중요하다.

다. COVID 10 유행기 천식 관리

천식의 조절을 위한 기존 사용하고 있던 흡입용 스테로이드(단독 또는 지속성 베타2 항진제 복합제), 경구 스테로이드, 생물학적 제제 치료를 유지하는 것이 중요하다. 이 기간에는 현재 치료에 문제가 없다면 가급적 단계를 낮추지 않는 것이 좋다. COVID-19에 의한 급성 천식 악화는 증상완화제, 질병 조절제 증량, 전신 스테로이드 단기간 사용 등을 포함하여 기존과 동일한 방법으로 치료한다.

결론

천식은 다양한 임상양상을 보이는 질환이다. 증상이 거의 없는 경증 천식부터 호흡곤란, 천명이 반복되는 매우 심한 중증 천식까지 다양하다. 천식의 치료는 환자의 상황과 선호에 맞게 이루어져야 하며 꾸준한 관리도 함께 이루어져야 한다. 천식에 대한 연구는 지속적으로 이루어지고 있고 이런 내용들이 잘 반영된 진료지침이 계속 발표되고 있다. 최근 천식 진료지침에서는 경증 천식에서도 속효성 기관지 확장제만 사용하는 것을 금지하고 흡입용 스테로이드/ 포모테롤 복합제를 필요 시 또는 흡입용스테로이드를 규칙적으로 사용하도록 권고하고 있다. 중증 천식 환자에서는 환자의 특성에 맞추어 생물학적 제제의 사용을 고려하고 실제로 많은 환자들이 효과를 보고 있다. 또한 조절이 잘 되는 천식 환자에게 적절하게 치료 단계 낮춤을 시행하는 것도 중요한 치료방법이다. 그러나 진료지침을 잘 참고하되 개별 환자 상황에 적절하게 치료하는 것이 필요하다. 

참고문헌

1. 한국 천식진료지침 2021. 대한천식알레르기학회
2. 2022 천식진료지침. 대한결핵 및 호흡기학회
3. GINA. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2021),
4. 2019 국민건강통계('20. 12. 31. 기준, <https://health.kdca.go.kr/healthinfo/biz/pblcVis/details.do?ctgrSn=40>)
5. 국민건강영양조사 결과 (2017년 천식유병조사 결과 발췌). 2019. at [https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/main.do.](https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/main.do))
6. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. The New England journal of medicine 2018;378:1865-1876
7. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):919-928
8. Papaioannou AI, Diamant Z, Bakakos P, Loukides S. Towards precision medicine in severe asthma: Treatment algorithms based on treatable traits. Respir Med 2018;142: 5-22.

인터뷰 I

용인세브란스병원 호흡기·알레르기내과 김성렬 교수

천식, “증상 없이도 진행되는 염증 관리, 흡연 자제 체중조절 힘써야”



용인세브란스병원 호흡기·알레르기내과 김성렬 교수

만성폐질환 중 하나인 ‘천식’은 폐 속에 있는 기관지에 염증이 생기고 좁아지면서 숨쉴 때 쉼썩거리는 거친 숨소리가 나며 호흡곤란, 기침 등의 증상이 동반된다. 천식으로 인해 고통받고 있는 환자는 전 세계적으로 약 2억 명이 넘는 것으로 조사되고 있으며, 매년 34만명 정도가 천식으로 사망하고 있다. 우리나라의 경우 천식 환자의 표준화 사망률은 10만명 당 4.9명으로 OECD 평균인 1.3명 대비 월등히 높은 것으로 나타났다. 이 수치는 OECD 가입국 중 2위를 차지할 정도로 우리나라 천식 상황은 좋지 않다. 게다가 천식으로 인한 입원률을 살펴보면 우리나라는 인구 10만명 당 98.5명으로 OECD 평균인 43.8명보다 2배가 넘는다. 천식의 원인은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았지만 흡연, 먼지, 진드기 등 기도에 자극을 주는 물질이 주요 위험 요소인 것으로 알려져 있다. 용인세브란스병원의 김성렬 교수를 만나 천식에 대한 자세한 이야기를 들어보았다.

Q. 천식은 어떤 질환인가요?

천식은 유전적 요인과 환경의 상호작용에 따라 다양하게 나타나는 기도 질환입니다. 이로 인해 호흡곤란이나 천명음, 기침 등의 증상이 나타날 수 있습니다. 천식은 상당히 흔한 질환으로 국내에 220만명의 환자가 있는 것으로 최근 보고되었으며 전 세계적으로는 약 2억 6천만명의 환자가 있다고 알려져 있습니다.

Q. 천식이 의심되면 어떤 검사를 받아야 하나요?

천식이 의심되는 경우 먼저 폐기능검사를 시행합니다. 이를 통해 폐기능 저하와 기도폐쇄 여부를 확인합니다. 또한 기관지 확장제에 대한 반응을 평가하여 기도폐쇄의 가역성도 확인합니다. 천식의 진단 및 환자의 면역반응의 특성을 확인하기 위해 객담검사나 호기산화질소 검사를 추가로 시행하기도 합니다. 기관지 유발검사는 천식 진단이 불명확한 환자에서 도움이 됩니다. 상황에 따라서는 다른 질환을 배제하기 위해 흉부 CT를 시행하는 경우도 있습니다.

Q. 천식 치료에서는 환자 상태에 따른 맞춤형 치료 패러다임이 대세인 것으로 알고 있는데, 천식 치료 전략은 어떤 기준으로 세워지며 치료의 목표는 무엇인가요?

천식의 치료 전략은 환자의 증상 정도와 나쁜 예후와 관련이 있는 위험 요인에 따라 결정을 합니다. 폐기능 정도도 치료 전략을 세울 때 참고합니다.

천식 치료의 목적은 증상을 잘 조절하여 일상 생활을 잘 유지하는 것입니다. 또한 천식과 관련한 악화나 사망을 최소화하는 것입니다.

Q. 약물 치료 옵션으로는 대표적으로 어떤 약제들이 처방되나요?

천식 치료에서 가장 중요한 약제는 흡입 스테로이드와 기관지확장제를 포함한 흡입제입니다. 몬테루카스트(Montelukast) 성분의 약물을 흡입제와 함께 사용하거나 혹은 단독으로 사용하기도 합니다. 최근에는 중증의 천식 환자에게 생물학적 제제를 사용하기도 합니다.

Q. 천식 치료에서 경구제, 주사제 등 일반 치료 옵션과 달리 흡입제가 주축이 되고 있는데, 흡입제 처방/사용 시 유의해야 할 점은 무엇인가요?

흡입제 처방시에는 환자의 특성에 맞는 흡입제의 선택이 중요합니다. 천식은 복약순응도가 매우 중요한 질환입니다. 다양한 흡입제의 특징을 이해하고 환자에게 적합한 흡입제를 처방해야 합니다. 흡입제 사용시에는 올바른 사용방법에 대해 정확히 이해를 하고 사용하는 것이 필요합니다. 모든 흡입제는 사용하기 전에 숨을 충분히 내신 후 약물을 흡입하고 약 5~10초간 숨을 참는 것이 중요합니다. 하지만 흡입기의 형태에 따라 사용방법이 다를 수 있습니다. 예를 들면 정량식 흡입제는 약물이 분사되는 순간 숨을 천천히 깊게 들이마셔야 합니다. 반대로 건조분말흡입제는 흡입제를 사용할 때 빠르고 깊게 들이마셔야 합니다.

흡입제 사용시 중요한 주의사항으로는 속효성 베타-2 작용제 성분을 포함한 흡입제를 단독으로 자주 사용한다면 오히려 해로울 수 있다는 점이 있습니다. 따라서 의사와의 상담을 통해 질병 조절제 역할을 할 수 있는 흡입기 사용을 병행하거나 질병 조절제와 증상 완화제 역할을 모두 할 수 있는 흡입제로

변경하여 사용하는 것을 추천합니다. 또한 흡입용 스테로이드를 함유한 흡입제는 구강 내 부작용이 발생하는 경우가 있으므로 사용 후에는 입안을 물로 씻어 주는 것이 좋습니다.

Q. 임상 연구 결과 천식 환자 10명 중 7명이 기존의 다른 흡입기에 비해 엘립타를 선호하는 것으로 나타났으며, COPD 환자 10명 중 9명이 기존 흡입제보다 엘립타가 편리하다고 답했습니다. 엘립타 디바이스의 어떠한 면이 환자들에게 플러스 요인이 되었나요? 실제 한국에서 엘립타에 대한 환자들의 반응은 어떠한가요?

직관적이고 간편한 사용 방식이 환자의 설문조사 결과로 나타난 것으로 생각합니다. 실제 한국에서 엘립타에 대한 환자들의 반응은 매우 좋습니다. 이런 반응은 엘립타의 특성과 연관이 있지만 렐바 엘립타가 세레타이드 디스크스의 개선 제품이라는 부분도 연관이 있는 것으로 보입니다. 렐바 엘립타는 질병 조절에 해당하는 흡입기로 흡입 스테로이드와 기관지확장제를 포함하고 있는 흡입제입니다. 천식을 적절하게 조절하고 관리하는 데 중요한 역할을 하고 있습니다. 국내에서 많은 환자들이 오랜 기간 동안 세레타이드를 사용했기 때문에 이를 개선한 렐바 엘립타를 큰 어려움 없이 쉽게 사용하는 것 같습니다.

Q. 천식 증상 조절 시 도움이 되는 생활 습관, 주의사항 등 관리법이 궁금합니다.

천식의 악화요인을 피하는 생활 습관이 필요합니다. 차갑고 건조한 공기, 매연이나 담배 등의 나쁜 공기는 좋지 않습니다. 특정 알레르기를 가지고 있다면 이를 피하는 것도 좋습니다. 또한 천식에 자주 동반되는 비염이나 부비동염을 잘 관리하는 것이 중요합니다. 비만은 천식 증상을 악화시킬 수 있으므로 체중 관리도 중요합니다. 하지만 대부분의 환경이나 습관은 피하거나 고치기 어렵습니다. 따라서 꾸준한 치료가 가장 중요합니다.

최윤수 기자 jjysc0229@yakup.com

인터뷰 II

강원대병원 알레르기내과 권재우 교수

천식, “예비 산모, 태아와 산모 건강 위해 적극적인 치료 필요”



강원대병원 알레르기내과 권재우 교수

“천식은 코로나19나 감기와 같이 한번 앓고 지나가는 질환이 아니라, 꾸준히 지속되는 만성 기관지염증 질환입니다”

천식은 경험을 하지 못하면 가볍게 여기기 쉬운 질환 중 하나다. 단순 기침만 많이 하는 것이라고 오인하기 쉬운 천식은 폐 속에 있는 기관지에 염증이 생기고 급격히 좁아지는 현상이 수시로 일어나는 질환이다. 천식의 원인은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았지만, 미세먼지, 흡연, 알레르기, 먼지 등 기도에 자극을 줄 수 있는 요인들이 천식을 악화시킬 수 있다고 알려져 있다. 과거에 비해 대기오염도 심해지고 미세먼지라는 문제도 함께 공존하는 만큼 천식을 앓는 환자는 앞으로도 더 늘어날 것으로 전망되고 있다. 강원대학교병원 권재우 알레르기내과 교수를 통해 천식의 현 주소와 천식이라는 질환에 대해 자세히 알아보았다.

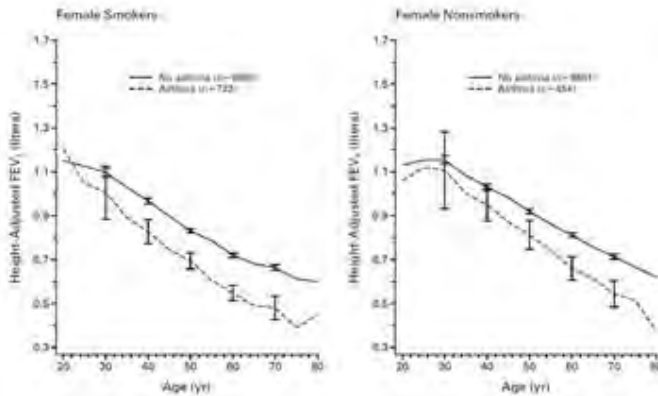
Q. 천식은 어떤 질환인가요? (질환의 원인, 대표 증상 및 유병률 등 임상적 특징)

천식은 기관지의 만성 염증성 질환입니다. 기관지에 발생하는 알레르기질환으로 최근 수 십 년 사이 세계적인 알레르기질환의 증가와 함께 천식도 증가 중입니다. 천식은 기관지의 염증으로 기관지가 예민해지고(기도과민성), 반복적으로 좁아짐(가역적 기도수축)으로써 호흡곤란, 가슴 답답함, 쌉쌉거리는 숨소리(천명음), 기침 등의 증상이 나타납니다.

천식의 기관지 염증은 알레르기로 생기는 경우가 많아 대표적인 알레르기 질환 중 하나로 알려져 있

기도 합니다. 맑은 콧물, 재채기, 눈 및 코의 가려움이 나타나는 알레르기 비염이나 알레르기 결막염 처럼 알레르기가 기관지에 나타났다고 생각하면 되겠습니다. 실제 천식환자는 대부분 비염이 있고, 비염 환자의 30% 가량에서 천식이 나타납니다. 비염이나 결막염 같은 다른 알레르기 질환과 마찬가지로 천식 증상은 간헐적으로 나타나 악화화 호전을 반복합니다. 특히 감기나 비염, 찬바람으로 악화되고, 특징적으로 야간이나 새벽에 증상이 심해져서 숨이 답답하고 쉼쉼거리는 숨소리가 나는 것이 전형적입니다.

문제는 천식 증상은 간헐적으로 나타나지만, 기관지의 염증으로 꾸준히 장기적으로 지속되어 폐기능이 떨어지고 이에 따른 합병증이 야기될 수 있다는 점입니다. 즉, 비염처럼 가끔 콧물이 난다고 큰 병은 아닐 수 있지만, 가끔이라도 호흡에 답답함이 있다면 평소에 관리가 필요한 병이거나 천식일 가능성을 생각해야겠습니다.



[참고] 천식환자의 폐기능 감소 (출처 N Engl J Med. 1998 Oct 22;339(17):1194)

2015년 세계 질병 부담 연구(Global Burden of Disease Study)에 따르면 전 세계적으로 천식 환자는 3억 5,820만 명 정도로 추산되는데 이는 1990년에 비하여 약 12.6% 증가한 수치입니다.

국내에서 소아 천식의 유병률은 약 5~9% 정도 되는 것으로 추정됩니다. 국민건강영양조사에 따르면 우리나라 19세 이상 성인에서의 천식 유병률은 1998년 1.2%에서 2010년에 3.1%까지 지속적으로 증가하다가 이후 2018년까지는 3% 전후로 유지되고 있습니다. 연령대별로 살펴보면 70세 이상 고령층에서 천식의 유병률은 조사 연도에 따라 조금씩 다르기는 하나 꾸준히 6~8% 전후를 유지하고 있습니다. 국내에서 천식은 전연령대에 분포하며 특히 소아기 때 유병율이 높고 또한 50세 이후 급증하는 것을 관찰할 수 있습니다. (국민건강영양조사, Kim YY, et al. Clin Exp Allergy 2002). 이러한 노인 천식의 증가는 고령화와 함께 더욱 사회문제가 될 것으로 우려됩니다.

그러나 국내의 천식관리 수준은 매우 떨어집니다. ‘OECD Health Data 2011’ 과 ‘WHO detailed mortality database 2014’ 등의 해외 자료를 참고하면 한국은 천식 환자의 천식으로 인한 입원률이 OECD 평균 이하로 최하위권에 속하고, 천식으로 인한 사망률도 아래에서 2등을 기록하고 있습니다. 이는 사회적으로 천식에 대한 인식이 부족하고, 최근에 증가하는 천식에 대한 치료와 관리

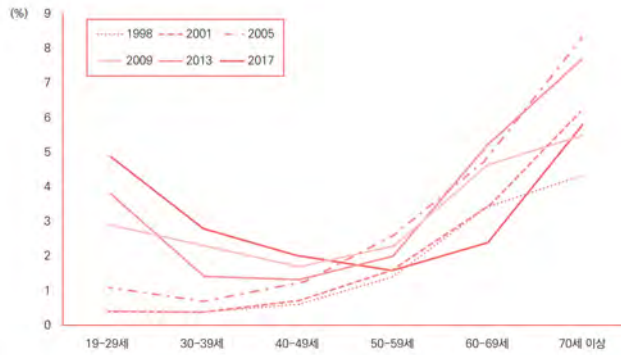
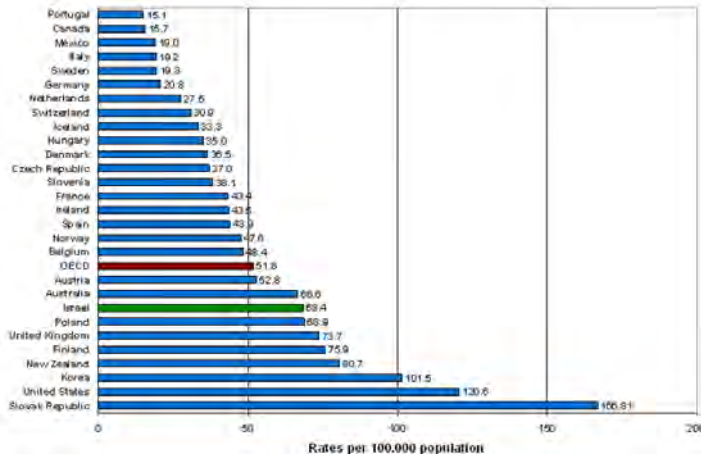
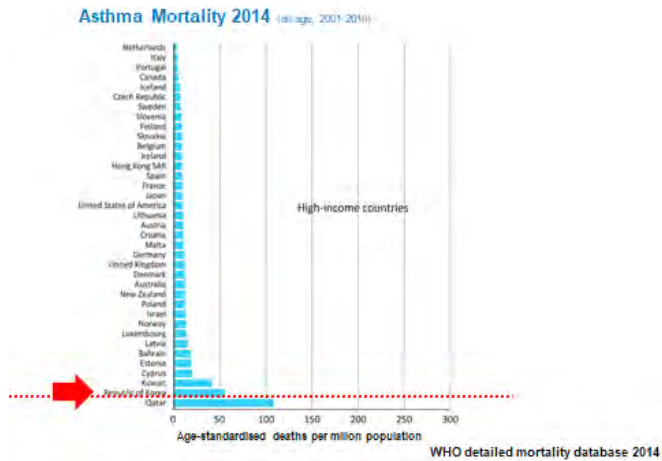


그림. 국내 성인 천식의 연령대별 유병률(국민건강영양조사)

(참고자료) 출처 (대한천식알레르기학회 한국천식진료지침 2021)



[참고] OECD Health Data 2011 - Asthma hospital admission rates (2009, population aged ≥ 15)



[참고] WHO detailed mortality database 2014

에 대한 의료 시스템의 준비가 아직까지도 적절하지 않기 때문인 것으로 생각합니다.

Q. 코로나19로 호흡기 질환에 대한 대중의 인식이 전반적으로 올라갔습니다. 코로나 19를 비롯해 다른 호흡기 질환과 구분되는 천식의 특징은 무엇인가요?

국내 천식 관리 실태의 문제에 대해서는 최근 꾸준히 국가적인 홍보와 천식 치료 및 관리 최적화를 위한 노력이 이루어져 왔고, 코로나19로 인해 호흡기 질환에 대한 관심이 증가하면서 천식에 대한 일반인들의 관심도 커졌습니다.

천식은 코로나19나 감기와 같이 한번 앓고 지나가는 질환이 아니라, 꾸준히 지속되는 만성 기관지 염증 질환입니다. 증상은 가끔 나타나지만, 마치 당뇨나 고혈압처럼 증상이 없어도 꾸준한 관리가 필요합니다. 그러나 고혈압 및 당뇨와 다르게 일정기간 치료 후에 의사와 상의하여 약을 줄이거나 중단하고 경과를 관찰하기도 합니다. 원인에 따라 특정 계절이나 상황에서만 약을 사용하기도 합니다. 다만 전혀 증상이 없더라도 기관지의 염증은 지속되어 폐기능을 떨어뜨릴 수 있는 질환이기에 증상이 전혀 없더라도 1~2년에 한번은 의사의 진료를 받고 폐기능을 정기적으로 확인하기를 권합니다.

천식은 숨 답답함, 쉼쉼거리는 숨소리를 특징으로 합니다만 기침만 주로 나타나는 경우도 있습니다. 이러한 증상이 가끔씩 나타났다가 사라지는 것을 반복하는데, 특히 밤이나 새벽에 증상이 뚜렷해지는 것이 특징입니다. 그래서 감기에 걸리거나 환절기가 되면 밤이나 새벽에 숨이 답답하고 천명음, 기침이 나타나는 것이 전형적입니다. 낫는 병이 아니라 감기처럼 몸이 안 좋을 때 증상이 반복되기에 “감기를 달고 산다”, “기침을 달고 산다”고 호소하는 환자가 많습니다. 또한 기관지가 예민해지기에 매연, 담배냄새, 찬바람, 미세먼지, 때로는 향수냄새만 맡아도 숨이 답답하거나 기침이 심해지는 천식 환자도 많습니다. 이러한 천식 증상이 가끔이지만 감기나 환절기, 특히 밤에 나타난다면 천식을 꼭 의심하고 관리가 필요한 것은 아닌지 확인이 필요합니다.

Q. 천식이 의심되면 어떤 검사를 받아야 하나요?

천식은 다른 질환과 구별되는 전형적인 증상을 가지고 있어서 숨 답답함과 천명음이 밤에 심해지는 증상만으로 진단을 하기도 합니다. 그러나 명확한 진단이 필요할 때에는 천식의 특징인 기관지의 염증과 기관지의 과민성, 폐기능 손상여부를 확인합니다.

기본적으로 폐기능 검사를 통해 천식이 폐기능을 손상시키고 있는지 확인합니다. 이와 함께 기관지 확장제를 흡입하거나(기관지 확장제 반응검사) 메타콜린을 흡입(메타콜린 기관지 유발검사)를 통해 기관지의 가역적인 변화가 있는지 기관지의 과민성을 평가합니다. 이를 통해 대부분의 천식 진단이 가능합니다. 그러나 필요시에는 호기산화질소 측정검사나 유도객담 검사 등으로 기관지의 염증을 확인하기도 합니다.

천식이 확인된 경우 기관지의 만성염증을 일으키는 원인을 확인하기 위한 알레르기 원인 항원 검사(혈액검사 혹은 피부반응검사) 등을 통하여 원인을 파악하고 이에 합당한 관리를 합니다.

Q. 천식 치료에서도 환자 상태에 따른 맞춤형 치료 패러다임이 대세입니다. 천식 치료 전략은 어떤 기준으로 세워지며 치료의 목표는 무엇인가요?

천식치료의 목표는 완전한 증상 조절입니다. 이를 통하여 천식 악화를 예방하고, 폐기능 저하를 막는 것입니다. 감기에 걸려도 천식증상이 나타나지 않고, 나이가 들어도 숨이 차지 않도록 하는 것을 의미합니다.

다행히 천식 치료에 있어서는 이미 효과가 뛰어나고 장기간 사용해도 안전한 치료제가 개발되어 있습니다. 따라서 대부분의 천식 환자는 의사와 상의하여 증상이 없더라도 충분한 기간 동안 치료제를 사용하면 됩니다. 그리고 증상이 좋다고 느끼더라도 정기적으로 의사의 진료를 통해 정말 폐기능의 손상 우려 없이 예후가 좋아진 것인지, 투약을 어떻게 해야 하는지 관리를 합니다. 증상이 관리돼 치료제를 중단한 경우에도 1~2년에 한번은 의사의 진료를 받고 폐기능을 확인하도록 합니다.

또한 일반적인 치료에 반응하지 않는 5%~10% 가량의 환자가 있습니다. 이러한 환자들은 천식의 진단을 재확인하고 비염이나 위식도역류와 같은 여러가지 천식의 악화인자를 교정하는 과정이 필요합니다. 이러한 과정을 통해 천식치료를 최적화하는 노력을 하고, 그러한 작업에도 천식이 충분히 조절되지 않는다면 기관지의 염증 패턴을 분석하여 이에 상응하는 약제를 사용합니다. 비교적 최근까지도 이러한 난치성 천식은 고려할 수 있는 치료제가 매우 제한적이었지만, 최근 항체치료제 등이 개발되면서 많은 난치성 천식 환자에게 희망을 주고 있습니다.

근본적으로 천식은 알레르기질환 및 만성질환입니다. 소위 체질이라고 많이 이야기하는 환자 개인의 소인(유전적 소인)과 환경인자(원인 인자와 악화인자)가 만나 나타나는 질환인 만큼 환자 각자의 알레르기 원인 물질에 대한 적절한 관리와 감기, 찬바람, 미세먼지와 같은 일반적인 환경인자에 대한 관리가 필요합니다. 따라서 질환에 대한 환자의 이해가 매우 중요하다고 하겠습니다.

Q. 약물 치료 옵션으로는 대표적으로 어떤 약제들이 처방되나요?

이미 천식은 훌륭한 치료제가 나와 있습니다. 흡입 스테로이드제가 그것입니다. 증상이 없어 기관지의 염증은 항상 만성적으로 있기에 흡입 스테로이드제는 증상과 무관하게 꾸준히 정기적으로 흡입하여 기관지의 염증을 치료하고 관리합니다.

흡입 스테로이드제는 천식 사망을 줄이고, 천식 악화와 천식으로 인한 입원 등을 감소키는 효과를 보인다고 알려져 있습니다.

흡입 스테로이드제를 적절히 사용하는 경우 천식 증상은 수 일에서 수 주 사이에 비교적 빠르게 호전됩니다. 그러나 기관지의 염증을 충분히 제거하고, 천식으로 저하된 폐기능을 충분히 회복시키고, 기관지 과민성을 떨어뜨리는 데에는 3~6개월 이상의 충분한 치료가 필요합니다. 따라서 증상이 호전되어도 완전한 천식 조절을 위해서는 의사의 처방에 따라 충분한 기간 약제를 사용해야 합니다.

국내의 천식 치료제 현황을 보면 천식 관리 선진국들에 비해 아직 흡입 스테로이드제의 꾸준한 처방 비율이 부족합니다. 따라서 이에 대한 환자의 인식 증대와 의료진의 노력이 필요하겠습니다.

Q. 천식 치료에서는 경구제, 주사제 등 일반 치료 옵션과 달리 흡입제가 주축이 됩니다. 흡입제 처방/사용 시 유의해야 할 점은 무엇인가요?

흡입 스테로이드제는 매우 훌륭하지만, 흡입제라는 단점이 있습니다. 사실 흡입제는 마치 피부에 문제가 있는 곳만 바르는 약을 사용하는 것처럼, 염증이 있는 기관지에만 약을 사용함으로써 효과는 최대화하고 부작용은 최소화하는 매우 좋은 약이지만, 먹는 약에 비해 환자들의 편의성이 다소 떨어지고 반드시 흡입용 기기를 사용해야 한다는 장벽이 있습니다.

하지만 천식 치료에 있어서는 먹는 약(경구제)보다 흡입제가 좋은 치료제입니다. 이 점을 환자에게 충분히 설명함으로써 사용의 번거로움은 어느정도 해결할 수 있겠습니다. 천식 흡입기마다 사용법이 상이하고 여러 흡입기를 사용해야 할 경우 종류가 많아 곤란한 경우가 있습니다.


따라서 새로운 흡입기의 사용을 시작하는 경우 사용법에 대한 교육이 반드시 필요합니다. 개인적으로 새로운 흡입기를 처방하는 경우 다음 진료시에 환자가 흡입기를 반드시 가지고 오도록 하여 정확한 사용법대로 따르고 있는지 확인하고 있습니다.

특히 천식 환자에서 흡입기 치료의 반응이 떨어질 때 반드시 먼저 확인해야 하는 것이 흡입기를 실제 사용했는지 여부와 흡입기를 정확한 방법으로 사용하고 있는지입니다.

Q. 국내 천식 환자에게 한 말씀 부탁드립니다.

건강한 폐기능은 장수, 노년의 건강과 직결됩니다. 크게 폐병을 앓는 것이 아니라면 나이가 든다고 해서 숨이 차지 않습니다. 나이가 들어 숨이 차다면 대부분 흡연이나 천식을 방치한 것이 원인입니다. 천식은 이미 매우 효과적인 치료제가 나와 있어 환자가 치료만 받으면 천식으로 떨어진 폐기능은 상당 부분 회복이 가능합니다. 천식의 전형적인 증상을 인지하시고, 의심 증상이 가끔이라도 나타난다면 꼭 의사와 상의하여 건강한 폐기능을 지키시기 바랍니다.

또한 현재 천식을 진단받은 분들께서는 증상이 괜찮아졌다고 느끼시더라도 담당 의사와 진료를 통하여 정말 상태가 괜찮은 것인지 전문의에게 확인을 받으시기 바랍니다. 또 약을 끊으시고 증상이 없더라도 1~2년에 한 번씩은 폐기능을 확인하셔야 한다는 당부의 말씀을 드립니다.

마지막으로 임신부 천식에 대해 한 말씀드립니다. 임신 중에 더욱 적극적으로 약을 사용해야 하는 소수의 질환 중 하나가 천식입니다. 천식은 근본적으로 숨이 찬 질환이어서 산소가 더욱 많이 필요한 태아와 산모에게 중대한 부작용을 일으킬 수 있습니다. 따라서 천식을 진단받은 적이 있는 예비 임신부는 사전에 질환을 정확히 관리하시고, 임신을 하게 되더라도 약을 임의로 중단하지 마시고 반드시 담당 의사와 상의하여 관리를 하시기 바랍니다. 

최윤수 기자 jjysc0229@yakup.com

약물 작용원리



이 정 연
이화여자대학교 약학대학

이화여대 약학과 동대학원 졸 (약학박사)
University of Maryland at Baltimore (PharmD)
Hospital of University of Pennsylvania (Clinical pharmacy specialist)
● 이화여자대학교 약학대학 교수



천식 치료약물의 작용원리

Key Note

- 천식은 기관지의 호흡기가 외부 물질 등에 민감하게 반응하면서 호흡곤란, 천명, 가슴 답답함, 기침 등의 증상이 나타나는 염증성 질환으로, 기관지가 좁아지면서 가역적으로 호기 기류제한을 나타낸다. 천식의 치료 목표는 정상적인 일상 활동의 유지, 천식에 의한 사망, 급성 악화, 지속적인 기류제한, 약물 부작용의 최소화이다. 이에 약물치료가 중요한 역할을 한다. 약물치료는 크게 ‘질병조절제’와 ‘증상완화제’로 구분된다.
- 질병조절제는 천식의 증상을 경감하고 천식 악화가 없도록 유지하는 것을 목적으로, 매일 정기적으로 사용하는 약이다. ICS(흡입 스테로이드)를 기본골격으로 하며, 전체 단계에서 ICS단독 또는 ICS/베타2 항진제 복합제를 사용하고 있다. 또한 중증도가 높은 5단계부터 anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R, anti-TSLP (thymic stromal lymphopoietin) 계열의 약물 첨가가 권고되고 있다.
- ICS/LABA 복합제는 천식 단계 1부터 5까지 전체 단계에서 우선 요법으로 권장되고 있다. 1, 2단계에 해당하는 경증 천식의 질병조절제로는 필요시 사용하는 저용량 ICS/포모테롤 사용이 권장되고 있다. 이는 SABA 단독 사용이나 매일 ICS 사용과 비교하였을 때 심한 천식 악화를 감소시키며, 특히 부데소니드/포모테롤의 사용이 대표적이다
- SABA(속효 흡입 베타2 항진제)는 천식 증상의 빠른 호전을 유도하지만, 사용이 잦아지면 내성 발생으로 유효성의 감소가 발생할 수 있기 때문에 SABA 단독사용보다는 저용량 ICS/포모테롤 복합제가 우선 요법으로 사용된다. 따라서 SABA 필요시 단독치료는 성인과 청소년에서 더 이상 추천되지 않는 상황이다.

개요

최근 2년 사이에 주요 천식 가이드라인이 업데이트되었다. 주요 변경사항은 SMART (single maintenance and reliever therapy)개념 도입, 알레르기 천식 치료 약물 추가, 류코트리엔 조절제(LTRA) 사용 제한, 지속 항콜린 기관지 확장제(LAMA)의 적용이다. 성인과 12세 이상의 청소년 천식 환자 대상의 천식 치료에서의 변경사항을 정리하고, 다양한 가이드라인을 선별적으로 천식 관리에 적용하는 방법을 중심으로 천식 치료약물에 대하여 살펴보고자 한다.

천식이란?

천식은 기관지의 호흡기가 외부 물질 등에 민감하게 반응하면서 호흡곤란, 천명, 가슴 답답함, 기

침 등의 증상이 나타나는 염증성 질환으로, 기관지가 좁아지면서 가역적으로 호기 기류제한을 나타낸다. 천식은 운동, 알레르겐, 자극성 물질, 날씨 변화, 호흡바이러스 감염 등에 의하여 때로는 증상이 갑자기 나빠지는 급성 천식 악화가 나타나기도 하는데, 급성 천식 악화는 응급실 방문, 입원, 사망 등의 심각한 상태를 유발하기도 한다. 또한 천식 발생의 표현형에 따라 알레르기 천식이나 호산구 천식 등으로 나타나기도 한다.

천식은 기도 과민성에 의한 만성 염증과 기관지 좁아짐이라는 특징 때문에 염증을 가라앉히는 코티코스테로이드 제제가 경증 천식부터 중증 천식까지 모든 단계에서 가장 중요한 위치를 차지하고 있으며, 천식 유지관리 및 증상완화에 모두 적용이 되고 있다. 또한 기관지 확장제인 베타2 항진제를 함께 사용한다. 이 외에도 LAMA, 생물학적 제제를 보조 또는 첨가하여 사용하기도 한다.

천식 치료제는 전신적인 약물의 부작용 감소와 약을 직접 염증부에 전달할 수 있도록 흡입제 제형이 선호된다. 다만 중증의 경우에는 경구제와 주사제가 사용되기도 한다.

천식 유발요인 및 악화요인

천식의 기도 과민성에 의한 증상은 환자의 유전자와 환경적 요인에 의하여 발생하는데, 크게 숙주인자(유전, 비만, 소아남자, 성인여자)와 환경인자(알레르겐, 감염, 마이크로바이옴, 직업 자극물질, 직접 또는 간접 흡연, 실내외 대기오염, 식품, 약, 스트레스)가 있다. 이 중 알레르겐은 그 종류가 다양하며, 실내외 집먼지 진드기, 동물, 바퀴벌레, 곰팡이 등이 포함되며, 실외의 꽃가루, 씨, 식물이나 토양의 곰팡이 등이 포함된다. (그림 1) 이러한 유발인자를 피하거나 노출을 줄일 수 있는 방법을 강구하는 것이 중요하다. 또한 만성적인 천식 환자에게는 악화요인으로 작용할 수 있으므로 이러한 유발인자 및 악화인자를 미리 차단하면 일상 생활 또는 운동 활동을 억제하거나 입원 또는 응급실 방문의 발생 위험을 예방할 수 있으며, 이는 환자의 삶의 질을 높이는 데 중요한 요인이 된다.

천식 원인



그림 1. 천식유발인자

(참고: 삼성서울병원 건강정보, 2016.11.23)

조절-기반 천식 치료

천식을 처음 진단받으면 약을 새로 시작하게 되며, 또한 사용 중인 천식 약물로 질환이 조절되지 않는 경우에는 약물의 변경을 위한 약을 선택하게 된다. 이 때 적절한 약을 선택하기 위하여 천식의 중증

도에 의한 천식 단계를 평가해야 한다. 천식 단계는 환자 개개인의 증상, 증상완화제 사용량, 일상생활 방해 정도, 폐활량 측정법(spirometry)를 이용한 폐기능(FVC, FEV1, FEV1/FVC, O2 Sat) 수치 등을 이용할 수 있다. (FVC: 강제폐활량, FEV1: 1초간 강제호기량, O2 Sat: 산소포화도, FeNO: 호기산화질소) 특히 약사의 경우 처방전의 약의 적정성과 타당성을 평가하고 싶다면 천식의 단계를 구분하는 것이 중요하다.

가이드라인마다 약간의 차이는 있으나 거의 유사하다. GINA (Global Initiative for Asthma) 2021 가이드라인은 주로 증상을 위주로 단계를 구분한다. 예를 들면 증상이 발생하는 날짜 수가 일주에 4~5일 미만이면 천식 1~2단계이고, 반면에 증상이 매일 발생하거나 천식 증상 때문에 자다가 일어나는 횟수가 한 주에 1회 이상이고, 폐기능 저하가 있다면 중증인 5단계로 구분한다. (그림 2 상부) 그리고 단계가 정해지면 이에 따라 약을 사용하게 되는데, 천식 1~2단계 환자는 저용량의 흡입 스테로이드(ICS)/포모테롤 복합제를 필요시 사용토록 권고되고 있으며, 천식 5단계인 환자는 4단계 약물(매일 중간용량 ICS/포모테롤 복합제)에 LAMA를 첨가하여 사용하거나, 매일 고용량 ICS/포모테롤 또는 표현형에 따라 생물학적 제제를 첨가하여 사용할 수 있다. (그림 2 상부)

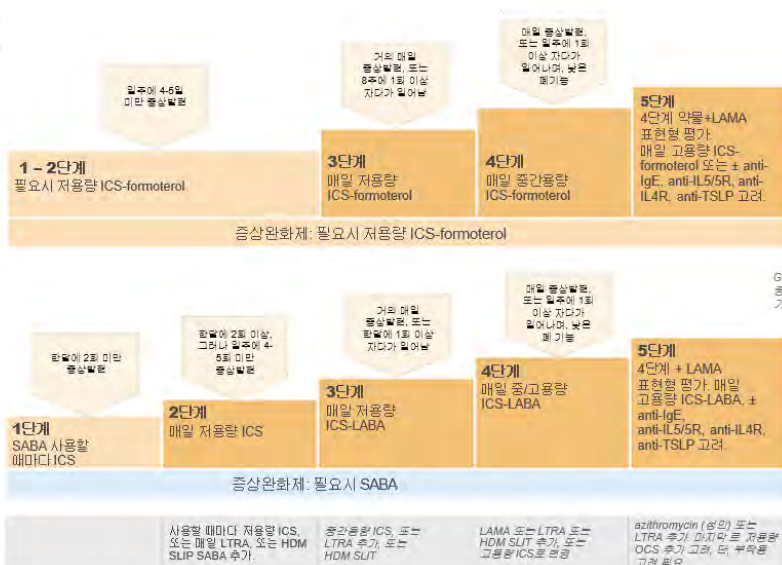
성인과 청소년(12세 이상)

개인 맞춤형 천식 관리
각 환자에게 필요한 약물치료의 평가, 변경, 검토

질병조절제 와 증상완화제(천식)
(트릭1) 증상완화제로 ICS-formoterol은 SABA 보다 천식 악화위험을 낮춘다.

질병조절제 와 증상완화제(대체)
(트릭2) ICS 증상완화제 사용전에, 환자의 천식조절제 사용 준수도 확인이 필요하다.

트릭1 또는 2에 사용할 수 있는 기타 천식조절제(제한된 용법, 유효성 및 안전성 근거가 부족)



ICS: 흡입 스테로이드, LABA: 지속 흡입 베타2 항진제, SABA: 속효 흡입 베타2 항진제, TSLP: 흉선 기질 림프포이에틴, LTRA: 류코트리엔 조절제, HDM SLIT: 집먼지 진드기 설하 면역요법

그림 2. 성인과 12세 이상 청소년 대상 천식 단계별 약물치료

(참고: 2021 GINA 가이드라인)

한편 또 하나의 대표적 가이드라인인 EPR-4 (Expert Panel Report-4) 가이드라인(2020)에서는 GINA 가이드라인에서 사용하는 천식의 증상 뿐 아니라 속효 흡입 베타2 항진제(SABA) 사용량, 일상생활 방해정도, 폐기능, 천식악화 여부를 함께 고려한다.(표 1 왼쪽 열, 빨간색 상자영역) 이를 기준으로 천식을 간헐성(intermittent)과 지속성(persistent) 천식으로 구분하며, 지속성 천식은 다시 세부로 경증(mild), 중등증(moderate), 중증(severe)으로 나뉜다.(표 1 노란색 상자영역) 그리고 각 중증도에 따라 5단계(step)로 구분된다.(표 1 아래 열, 빨간색 상자영역) 각 단계에 따라 권장 되는 약물이 있으나, EPR-4 가이드라인이 작성되던 시기의 내용이 현 사용에 부적절한 부분이 있어 본 글에는 제시하지 않았으며, 필요시 유사 가이드라인의 추천 약물을 대신 사용하는 것이 가능하다.

표 1. 천식 중증도 구분과 치료시작 단계

(참고: 2020 EPR-4 가이드라인)

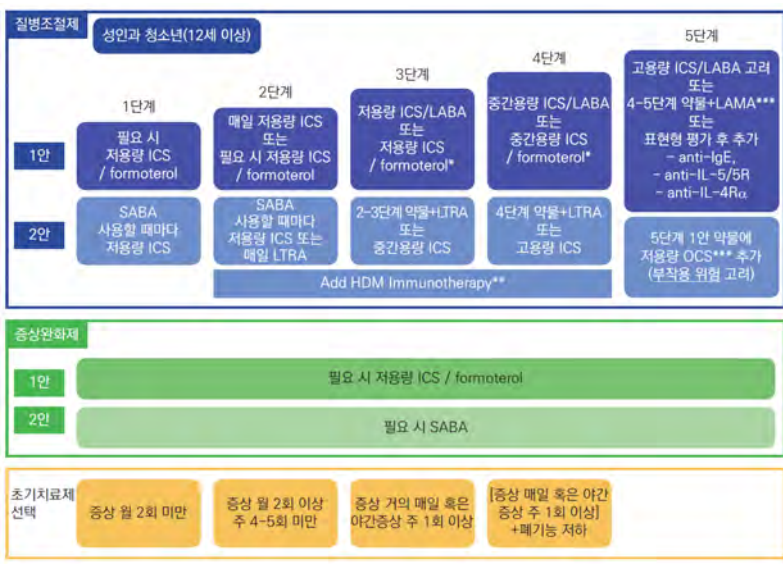
Level of severity (Columns 2-5) is determined by events listed in Column 1 for both impairment (frequency and intensity of symptoms and functional limitations) and risk (of exacerbations). Assess impairment by patient's or caregiver's recall of events during the previous 2-4 weeks; assess risk over the last year. Recommendations for initiating therapy based on level of severity are presented in the last row.

Components of Severity	Intermittent						Persistent																							
	Ages 0-4 years		Ages 5-11 years		Ages ≥12 years		Mild		Moderate		Severe																			
	Ages 0-4 years	Ages 5-11 years	Ages 5-11 years	Ages ≥12 years	Ages 0-4 years	Ages 5-11 years	Ages ≥12 years	Ages 0-4 years	Ages 5-11 years	Ages ≥12 years	Ages 0-4 years	Ages 5-11 years	Ages ≥12 years																	
Symptoms	≤2 days/week						>2 days/week but not daily																							
Nighttime awakenings	0						≤2x/month		3-4x/month		3-4x/month		>1x/week but not nightly		>1x/week		Often 7x/week													
SABA* use for symptom control (not to prevent EEB*)	≤2 days/week						≤2 days/week but not daily		>2 days/week but not daily and not more than once on any day		Daily						Several times per day													
Interference with normal activity	None						Minor limitation						Some limitation		Extremely limited															
Lung function	Normal FEV ₁ between exacerbations						Normal FEV ₁ between exacerbations						Normal FEV ₁ between exacerbations						Normal FEV ₁ between exacerbations											
→ FEV ₁ * (% predicted)	Not applicable		>80%		>80%		Not applicable		>80%		>80%		Not applicable		60-80%		60-80%		Not applicable		<60%		<60%							
→ FEV ₁ /FVC*	Not applicable		>85%		Normal†		Not applicable		>80%		Normal†		Not applicable		75-80%		Reduced 5%‡		Not applicable		<75%		Reduced >5%							
Asthma exacerbations requiring oral systemic corticosteroids ¹	0-1/year						≤2 exacerbations in 16 months, or wheezing attacks per year lasting >1 day		AND risk factors for persistent asthma		Generally, more frequent and intense events indicate greater severity.						Generally, more frequent and intense events indicate greater severity.													
Consider severity and risk since last asthma exacerbation. Frequency and severity may fluctuate over time for patients in any severity category. Relative annual risk of exacerbations may be related to FEV ₁ *.																														
Recommended Step for Initiating Therapy (See "Stepwise Approach for Managing Asthma Long Term," page 7). The stepwise approach is meant to help, not replace, the clinical decisionmaking needed to meet individual patient needs.	Step 1						Step 2						Step 3		Step 3 medium-dose ICS* option		Step 3		Step 3 medium-dose ICS* option or Step 4		Step 4 or 5									
Consider short course of oral systemic corticosteroids: In 2-6 weeks, depending on severity, assess level of asthma control achieved and adjust therapy as needed. For children 0-4 years old, if no clear benefit is observed in 4-6 weeks, consider adjusting therapy or alternate diagnoses.																														

* Abbreviations: EEB, symptomatic exacerbation; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; ICS, inhaled corticosteroid; SABA, short-acting beta₂ agonist.
† Normal FEV₁/FVC by age: 0-4 years 89%; 5-11 years 90%; 12-17 years 91%; 18-64 years 92%; 65-84 years 93%.
‡ Data are insufficient to link frequencies of exacerbations with different levels of asthma severity. Generally, more frequent and intense exacerbations (e.g., requiring urgent care, hospital or intensive care admission, and/or oral corticosteroids) indicate greater underlying disease severity. For treatment purposes, patients with ≥2 exacerbations may be considered to have persistent asthma, even in the absence of impairment levels consistent with persistent asthma.

대한천식알레르기학회에서 발행한 한국 천식 진료지침 2021과 대한결핵 및 호흡기학회의 2022 천식 진료지침은 2022 GINA 가이드라인과 유사하며, 천식을 5단계로 구분하고 단계별로 우선 권고약은 1안으로, 대체 권고약은 2안으로 제시하고 있다. (그림 3, 그림 4)

증상완화제는 상기 소개된 가이드라인에서 동일하게 저용량 ICS/포모테를 필요시를 우선 권고하며, SABA 필요시를 대체 권고하고 있다.

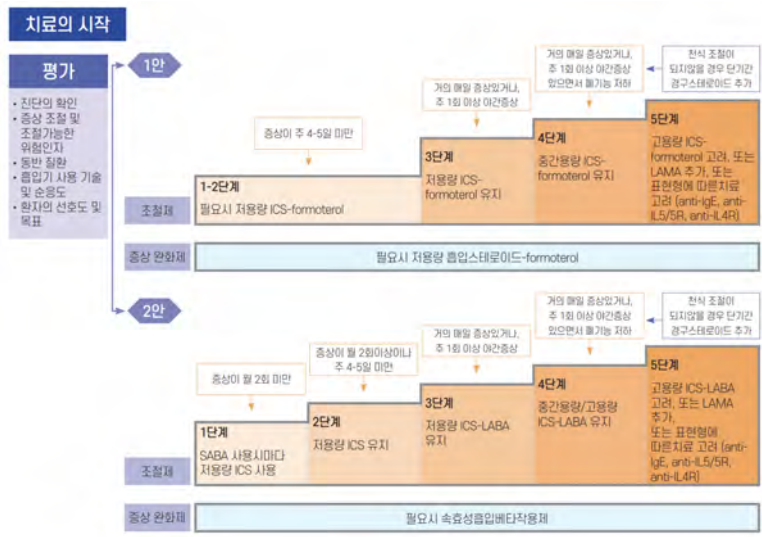


*질병조절제와 증상완화제로 동시 사용하도록 처방받은 환자, **FEV1>70%, HDM 감작, 비염 동반된 경우 고려, ***티오트로피움 추가 (≥6세), ICS/LABA/LAMA 3제(triple) 복합제 사용(≥18세).

ICS: 흡입 스테로이드, LABA: 지속 흡입 베타2 항진제, SABA: 속효 흡입 베타2 항진제, LTRA: 류코트리엔 조절제, HDM: 집먼지 진드기

그림3. 천식 증상 조절과 미래 위험 최소화를 위한 단계적 접근 방식

(참고: 한국 천식 진료지침 2021, 대한천식알레르기학회)



ICS: 흡입 스테로이드, LABA: 지속 흡입 베타2 항진제, SABA: 속효 흡입 베타2 항진제, LTRA: 류코트리엔 조절제

그림 4. 증상 조절과 위험 요인 최소화를 위한 단계별 접근

(참고: 2022 천식 진료지침, 대한결핵 및 호흡기학회)

천식 관리 서클

천식치료가 시작되면 매 방문시마다(또는 약물 시작 후 2~6주), 천식 조절 여부를 평가, 치료조절, 반응평가의 단계를 지속적으로 반복적으로 실행하여 치료 적정성을 유지하는 것이 중요하다. (그림 5)

평가(assess)는 환자의 증상, 폐기능, 천식유발인자, 동반질환 상태를 평가하는 과정이다. 이 때 흡입제 사용상의 문제점이나 환자의 선호도 등을 함께 평가한다. 치료 조절(adjust)은 천식 유발인자, 동반질환, 천식 치료가 충분하지 않거나 부작용이 의심되는 경우가 있으면 약물이나 용량을 변경하며 조절하는 과정이다. 반응 평가(review)는 환자의 증상, 악화 발생정도, 부작용 발생 여부, 폐기능 변화, 환자의 만족도를 모니터링하는 과정이며, 이는 다시 평가과정으로 순환적으로 지속된다. 이렇게 천식은 환자의 상태와 약물에 대한 반응에 따라 치료를 변경하면서 관리하는 질병이다.



그림 5. 천식 치료 관리 서클

(참고: GINA 2021 가이드라인)

단계적 천식 유지치료

천식이 조절된 상태로 최소한 3개월 동안 유지되면 약물의 투여량을 최소화하기 위해서 현재 치료 단계를 1단계 낮추어 볼 수 있다. 반면 일반적으로 2~3개월 동안 천식이 부분적으로만 조절되고 있으면 단계를 1~2개 올려 기존에 투여 중이던 약물의 용량을 늘리거나 추가적으로 약물을 투여할 수 있는지를 고려한다. 단, 개인에 따라 약물에 대한 반응 속도가 다르고 증상의 심각도가 다르게 나타날 수 있으므로 예상보다 신속한 약물변경이 요구될 수도 있음을 고려해야 한다. 천식의 치료 단계를 높이는 경우에는 천식 악화 요인에 대한 노출 제한 관리나 약물 순응도가 준수되었는지 먼저 평가할 필요가 있다. 또한 변경될 치료의 안전성이나 비용, 환자 선호도를 고려한 후 결정한다.

천식 치료 1단계부터 5단계의 모든 단계에서 신속한 증상 개선을 위하여 증상완화제가 권고되고 있다. 그러나 증상완화제를 자주 사용한다는 것은 천식이 조절되지 않는다는 뜻이므로 치료 단계를 올려야 한다. 증상완화제를 사용할 필요성을 줄이거나 없애는 것이 천식 치료의 중요한 목표이기도 하다.

약물적 치료

천식의 치료 목표는 1) 정상적인 일상 활동의 유지와 2) 천식에 의한 사망, 급성 악화, 지속적인 기류제한, 약물 부작용의 최소화이다. 이에 약물치료가 중요한 역할을 한다. 약물치료는 ‘질병조절제’와 ‘증상완화제’로 구분된다.(그림 2, 그림 3,)

질병조절제는 천식의 증상을 경감하고 천식 악화가 없도록 유지하는 것을 목적으로, 매일 정기적으로 사용하는 약이다. ICS를 기본골격으로 하며, 전체 단계에서 ICS 단독 또는 ICS/베타2 항진제 복합제를 사용하고 있다. 또한 중증도가 높은 5단계부터 anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R, anti-TSLP (thymic stromal lymphopoietin) 계열의 약물 첨가가 권고되고 있다.

증상완화제는 천식의 급성 증상 완화, 운동 전 운동유발 천식 증상 예방, 그리고 천식 악화에서 신속한 증상의 경감이 목적이다. 최근 가이드라인이 업데이트되면서 기존의 SABA 단독 사용은 더 이상 우선되지 않으며, 저용량 ICS/포모테롤 복합제 필요시 사용이 권장되고 있음을 명시할 필요가 있다. 단, 저용량 ICS/ 포모테롤 복합제 필요시 사용이 가능하지 않은 경우에는 대체요법으로 SABA 필요시 흡입제를 사용한다. (그림 2, 그림 3) 이제 질병조절제와 증상완화제로 사용할 수 있는 개별 약들의 특징을 아래에 정리하였다.

질병조절제

1. ICS

대표약물: 베클로메타손(beclomethasone), 부데소니드(budesonide), 시클레소니드(ciclesonide), 플루티카손(fluticasone) 흡입제 등

ICS는 천식치료의 기본으로 가장 효과적인 질병조절제이다. ICS는 기도 염증을 조절하고 기도 과민성을 호전시키며 폐기능을 개선시킨다. 따라서 임상적으로는 천식 증상을 감소시켜 환자의 삶의 질을 개선하고 천식 악화의 빈도 감소와 천식 사망률을 줄이는 효과가 있다.

경증 천식 환자에서 저용량 ICS 사용만으로 심한 천식 악화의 위험을 절반으로 감소시키며, 개개인에 따라 반응도가 다를 수 있으나 부데소니드 하루 400 µg 정도의 용량이면 유효한 경우가 대부분이다. 부데소니드 이외의 ICS 제제의 임상적 동등 효능을 보이는 대략적인 용량을 표 2에 제시하였다. 그러나 GINA 2021에 의하면 ICS 단독사용은 더 이상 우선 요법이 아니며, 대신에 ICS/포모테롤 복합제가 우선 사용된다. 한국 천식 진료지침 2021은 2단계에서 저용량 ICS/포모테롤 복합제 사용과 함께 아직 저용량 ICS가 언급되고 있지만, ICS만으로 천식이 잘 조절되지 않는 경우 ICS의 용량을 증가시키는 것보다 흡입 LABA를 추가하는 것이 권고되고 있음을 기억했으면 한다.

ICS의 국소 부작용으로 구강 칸디다증, 목소리 변성, 상기도 자극에 의한 간헐적 기침 등이 있다. 따라서 ICS 흡입기 사용 후에는 반드시 입안을 물로 헹구도록 하여 구강 칸디다증의 발생 위험을 낮추고

록 복용상담시 강조할 필요가 있다. 또한 정량 분사 흡입기(MDI)를 사용하는 경우 스페이서(spacer)를 사용하는 것도 국소 부작용 감소에 도움이 된다. 시클레소니드, 베클로메타손은 폐에 도달한 후 활성화되므로 스페이서나 구강 세척을 하지 않아도 국소 부작용이 적게 발생하는 것으로 알려져 있다. ICS 전신 부작용은 적지만 약이 폐에 도달한 후 흡수되어 나타날 수 있으며, 피부 멍, 부신 억제, 골 밀도 감소 등이 있다.

표 2. 저용량, 중간용량, 고용량 성인 및 12세 이상 청소년 흡입 스테로이드 일일 용량 약물간 비교

(참고: 2016 GINA 가이드라인)

흡입 스테로이드 (ICS)	1일 용량 (mcg)		
	저용량	중간용량	고용량
Beclometasone dipropionate (pMDI, HFA)	100~200	>200~400	>400
Budesonide (DPI)	200~400	>400~800	>800
Ciclesonide (HFA)	80~160	>160~320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI)	100~250	>250~500	>500
Fluticasone propionate (pMDI, HFA)	100~250	>250~500	>500

HFA: hydrofluoroalkane (수소불화알칸)을 정량분사흡입기의 추진체로 사용, pMDI: 정량분사흡입기, DPI: 분말흡입기

표 2의 용량은 동등역가가 아니며, 임상적 동등 효능 예측 용량임. ICS 사용에서의 임상적 이득은 저용량에서 나타남. 고용량 또는 장기 사용시 전신 부작용 발생 위험이 증가함.

2. ICS/LABA 복합제

대표약물: 베클로메타손(beclomethasone)/포모테롤(formoterol), 부데소니드(budesonide)/포모테롤(formoterol) 흡입제 등

ICS/LABA 복합제는 천식 단계 1부터 5까지 전체 단계에서 우선 요법으로 권장되고 있다.

1, 2단계에 해당하는 경증 천식의 질병조절제로는 필요시 사용하는 저용량 ICS/포모테롤 사용이 권장되고 있다. 이는 SABA 단독 사용이나 매일 ICS 사용과 비교하였을 때 심한 천식 악화를 감소시키며, 특히 부데소니드/포모테롤의 사용이 대표적이며, 이 조합의 복합제는 부데소니드의 영문표기인 Budesonide의 B와 포모테롤의 영문표기인 Formoterol의 F를 연결하여 Best Friend 조합으로 기억하면 쉽다.

3, 4단계와 같이 저용량 ICS 단독요법으로 천식이 조절되지 않을 때 LABA를 추가하여 저용량 ICS/LABA 사용이 추천된다. 4단계에서는 저용량 ICS대신에 중간용량 ICS/LABA가 사용되기도 한다. 이는 ICS/LABA가 ICS 단독요법에 비해 천식 증상을 감소시키고 폐기능을 호전시키며,

SABA 사용을 줄이는 효과가 있기 때문이다. 특히 ICS와 LABA를 따로 사용하는 것보다 두 약물이 혼합된 복합제로 사용하는 것이 환자의 편의성과 치료 순응도 향상에 유리하며, LABA 단독 사용을 막을 수 있다.

천식 치료에 사용되는 주요 LABA 중 포모테롤과 저용량 부테소니드 또는 베클로메타손 복합제는 하나의 흡입제로 ‘질병조절제’ 뿐 아니라 ‘증상완화제’로 동시에 사용할 수 있다. 이를 SMART (single maintenance and relieve therapy) 라고 하며 효과와 편의성에서 유리하다. 또한 살메테롤과 포모테롤은 모두 대표적인 베타2 항진제로 기관지 확장 효과와 기관지 수축 예방효과는 유사하지만 포모테롤이 살메테롤보다 작용 시작이 빨라 증상 예방 목적 뿐 아니라 증상완화제로 사용할 수 있는 것이다.

운동유발 기관지 수축을 예방하는 데에도 ICS/LABA 복합체를 사용할 수도 있는데 SABA에 비해 예방효과가 오래 지속될 수 있다.

LABA의 부작용은 경구제로 사용시보다 적게 나타나지만, 심혈관 자극, 골격근 진전, 저칼륨혈증 등이 있다. 또한 SABA와 LABA를 규칙적으로 사용하면 시간이 지남에 따라 상대적으로 효과가 감소하는 내성 발생의 위험 때문에 살메테롤의 경우 소수 환자에게 천식 관련 사망 위험의 증가 가능성의 보고가 있었으며, 이에 최근 가이드라인은 LABA를 항상 ICS와 함께 사용하는 ICS/LABA 복합제 사용을 권고하고 있다.

3. LTRA (류코트리엔 조절제)

대표약물: 몬테루카스트(montelukast), 프랜루카스트(pranlukast), 재퍼루카스트(zafirlukast) 경구제 등

류코트리엔 수용체 길항제는 경구제형으로 임상시험에서 기관지 확장 효과, 기침 등의 천식 증상 감소와 폐기능을 호전시켰으며, 기도 염증을 감소시키고 천식 악화 발생을 줄였다. 그러나 유효성과 안전성의 근거가 낮기 때문에 LTRA는 ICS와 베타2 항진제의 우선 요법을 대신하여 대체 요법으로 사용되며, ICS를 사용할 수 없거나 사용하지 않으려는 일부 경증 지속 천식 환자의 초기 조절제로 사용될 수 있다. 그러나 LTRA의 단독 사용은 ICS를 사용하던 천식 환자에서 유효성이 떨어질 수 있으므로 ICS에 추가적으로 사용하여야 한다. GINA 가이드라인은 중증 2형 염증성 천식에서 생물학적 제제를 추가하기 어려운 경우 추가 요법으로 사용 고려를 제시하기도 하였다.

LTRA은 안전성이 높으나 최근 연구에서 몬테루카스트 사용과 자살 충동을 포함한 정신 건강 부작용 사이의 연관성이 보고되었다. 따라서 2020년 3월 미국 식품의약국(FDA)은 몬테루카스트로 인한 심각한 정신 건강 부작용의 위험에 대해 경고하였다. 국내 천식 진료지침에서는 2안으로 제시되는 경우도 있으나, 대부분의 가이드라인에서는 매우 제한적인 사용을 권고하고 있다.

4. 테오필린 등 크산틴계 약물

대표약물: 테오필린(theophylline) 경구제

테오필린 서방형 제형을 하루 1회 또는 2회 용법으로 사용하여 천식을 조절할 수 있으나, ICS에 비하여 천식 조절 효과는 상대적으로 약하고, 부작용이 더 흔하기 때문에 많이 사용되지 않는다. 단, 테오필린은 ICS나 ICS/LABA로 천식이 조절되지 않는 성인 환자에서 추가약물로 고려되는 정도이다.

테오필린의 부작용은 고용량(≥ 10 mg/kg/일)을 사용하는 경우에 흔하게 발생하는 경향이 있으며, 구역이나 구토가 가장 흔하고, 위장관 증상, 무른 변, 부정맥, 경련발작 등이 있고 심지어는 사망하는 경우도 있다.

5. LAMA (지속 항콜린 기관지 확장제)

대표약물: 티오토로피움(tiotropium) 연무제(soft mist), 모메타손/인디카테롤/글리코피로니움(mometasone/indacaterol/glycopyrronium) 브리즈헬러 흡입용 캡슐

ICS 또는 ICS/LABA 투여에도 불구하고 증상이 조절되지 않는 5단계에서 또는 베타2 항진제 투여에 의한 부정맥, 진전 등의 부작용이 있는 환자에서 LAMA를 기존 약물에 추가하여 사용할 수 있다. 티오토로피움의 대표적인 부작용으로는 구강 건조, 쓴 맛, 복통, 변비, 발음 이상 등이 있다.

6. 생물학적 제제

생물학적 제제는 5단계에서 표현형 평가 후 추가 사용한다. 항 IgE 항체, 항 IL-5/5R 항체, 항 IL-4R α 항체가 있다.

항 IgE 항체

대표약물: 오말리주맙(omalizumab) 피하주사

오말리주맙은 혈액 내를 순환하는 면역글로불린 E (IgE)에 결합하는 단클론 항체이며, 5단계 천식 치료에도 잘 조절되지 않는 6세 이상의 알레르기 중증 천식 환자에게 투여 가능하다. 매 2~4주마다 피하로 주사하며, 투여 용량과 투여 빈도는 치료 시작 전 IgE 기저치와 체중에 의해 결정된다. 또한 혈액 호산구 수가 $260 /\mu\text{L}$ 이상, 호기산화질소(FeNO)가 20 ppb 이상, 알레르기 증상, 또는 소아기에 시작된 천식에서 좋은 치료 반응을 예상할 수 있다. 흔한 부작용으로 주사부위 피부 반응이 있고, 드물게 0.2% 미만에서 아나필락시스가 발생하나, 비교적 안전하게 사용 가능하다.

항 IL-5/5R 항체

대표약물: 레슬리주맵(reslizumab) 정맥주사, 메폴리주맵(mepolizumab) 피하주사, 벤라리주맵(benralizumab) 피하주사

IL-5는 호산구의 분화, 증식 및 생존에 중요한 역할을 하는 2형 사이토카인으로 호산구의 성장과 생존에 필수적이다. 메폴리주맵과 레슬리주맵은 항 IL-5 항체이며, 벤라리주맵은 항 IL-5 수용체 α - I 항체로, 18세 이상 성인에서 허가되어 있다. 이 약은 천식 5단계의 기존 치료에 적절하게 반응하지 않거나 중증 호산구성 천식(치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 $300/\mu\text{l}$ 이상 또는 치료 시작 시 혈중 호산구 $150/\mu\text{l}$ 이상) 환자에서 추가 요법으로 사용할 수 있다. 치료 반응성은 혈액 호중구수가 높거나, 이전에 천식 악화가 발생하였거나, 성인기 시작 천식, 그리고 비용종이 있는 경우에 높다.

메폴리주맵은 매달 100 mg을 피하 주사하며 최소 4개월 주사 후 평가하는 것을 추천하며, 레슬리주맵은 매달 3 mg/kg으로 정맥 주사하는데, 아나필락시스 발생이 보고되었기 때문에 주의가 필요하다. 벤라리주맵은 첫 3번은 4주 간격으로 30 mg, 이후 8주 간격으로 피하 주사하는 약물이다.

항 IL-4R α 항체

대표약물: 듀필루맵(dupilumab) 피하주사

듀필루맵은 IL-4 수용체 α 에 대한 단클론 항체로, IL-4와 IL-13의 신호전달을 동시에 억제하며 잘 조절되지 않는 중증 호산구 천식 환자(혈중 호산구 $150/\mu\text{l}$ 이상 또는 호기산화질소 25 ppb 이상) 또는 경구 스테로이드 의존성 천식 치료에 추가하여 사용한다. 첫번째 400 mg 또는 600 mg 피하 주사 후 2주 간격으로 200 mg 또는 300 mg을 투여한다. 스테로이드 의존성 중증 천식 환자에게는 첫번째 600 mg 피하 주사 후 2주 간격으로 300 mg을 투여한다. 가장 흔한 부작용은 주사부위 피부 반응이고 4~13%의 환자에서 호산구 증가증의 보고가 있다.

7. 전신 스테로이드

질병조절제를 꾸준히 사용하는데도 불구하고 증상이 조절되지 않는 경우 경구 스테로이드(OCS)를 사용할 수 있다. 그러나 부작용의 위험이 크기 때문에 가능한 한 단기간 사용하고, 부작용의 모니터링이 동반되어야 한다. 2021 GINA 가이드라인에서는 우선 및 대체요법을 사용할 수 없는 중증의 천식 치료에 경구 투여가 언급되고 있는 정도이며, 국내 진료지침에서도 2안으로 제시되고 있다.

장기간 사용하였을 때 전신 부작용으로 쉽게 명이 들거나 골다공증, 고혈압, 당뇨병, 시상하부 뇌하수체-부신축 억제, 백내장, 녹내장, 비만, 피부 얇아짐, 근력 약화 등이 발생할 수 있다.

8. 면역요법(specific allergen immunotherapy)

그 외에 특정 알레르겐에 노출시키는 방법으로 환경관리와 ICS를 포함해 적절한 약물치료를 시행 중인 환자에서 추가적인 효과를 나타내며, 피하면역요법과 설하면역요법이 있다.

9. 기타 질병조절제

마크롤라이드, 면역억제제인 메토틱렉세이트, 사이클로스포린과 금(gold) 등이 중증천식에 추가적으로 사용되고 있으나, 부작용 빈도가 높고 유효성에 대한 연구가 충분하지 않다.

증상완화제

1. 저용량 ICS/포모테롤(formoterol) 복합제

대표약물: 저용량 부데소니드/포모테롤 흡입제, 저용량 베클로메타손/포모테롤 흡입제 등

저용량 ICS/포모테롤 복합제 필요시 사용이 추천된다. 이는 SABA 단독 사용에 비교하였을 때 심한 천식 악화를 64% 감소시키는 것으로 보고되었다. 특히 필요시 부데소니드/포모테롤 복합제 사용은 규칙적 ICS 또는 필요시 SABA 사용에 비하여 중증 천식 악화를 증가시키지 않는다. 그리고 운동 전 SABA를 추가로 사용할 필요없이 부데소니드/포모테롤을 추가로 사용하면 된다. 단 주의할 점은 포모테롤이 포함되지 않은 ICS/LABA를 유지하는 환자에서 ICS/포모테롤 복합제는 증상완화제로 사용할 수 없다.

2. SABA

대표약물: 살부타몰(salbutamol) 흡입제

SABA는 천식 증상의 빠른 호전을 유도하지만, 사용이 잦아지면 내성 발생으로 유효성의 감소가 발생할 수 있기 때문에 SABA 단독사용보다는 저용량 ICS/포모테롤 복합제가 우선 요법으로 사용된다. 따라서 SABA 필요시 단독치료는 성인과 청소년에서 더 이상 추천되지 않는 상황이다.

초기에는 진전, 빈맥 등과 같은 부작용이 나타날 수 있다.

비약물적 치료

천식 유발인자 및 악화인자에 대한 노출을 감소시키는 것은 천식을 조절하고 약물 요구량을 줄이는

데 매우 중요한 비약물적 치료요법이다. 따라서 실외활동을 자제하고, 창문을 가능한 한 열지 않는 것이 필요하다. 또한 정기적인 실내 청소, 공기청정기 사용, 이불 및 매트리스 세탁, 애완동물 접근 제한 등의 방법을 고려해야 한다. 그리고 개인적으로 금연과 간접 흡연을 피할 수 있는 방법을 강구할 필요가 있다. **DI**

<참조> GINA 2021 가이드라인, EPR-4 2020 가이드라인, 한국 천식 진료지침 2021, 천식 진료지침 2022 기반 업데이트

참고문헌

1. 환절기에 어김없이 나타나는 불청객 천식. 건강정보. 삼성서울병원. 2016.11.23. 웹사이트 http://www.samsunghospital.com/home/healthInfo/refer/healthView.do?HEALTH_TYPE=020004&HEALTH_ID=HT755&ST=&SW=.
2. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Jan 1;205(1):17-35.
3. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPCC), 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. J Allergy Clin Immunol. 2020 Dec;146(6):1217-1270.
4. Korean Guideline for asthma 2021. The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. Available: <https://www.allergy.or.kr/content/member/file/211028.pdf>. Accessed on 06.12.2022.
5. 천식 진료지침 2022 5차 개정. 대한결핵 및 호흡기학회 천식 진료지침 개정위원회. 2022.5.11. 웹사이트 <https://www.lungkorea.org/bbs/?code=guide>.

약품 정보

Fluticasone/Umeclidinium/Vilanterol



강 지 수
분당서울대학교병원

대구가톨릭대학교 졸업
분당서울대학교병원 약제부 입원조제실



Fluticasone/Umeclidinium/Vilanterol 100/62.5/25 mcg/dose (Trelegy Ellipta®)

트렐리지 엘립타(성분명: Fluticasone/Umeclidinium/Vilanterol)는 성인에서 지속성 β 2-효능약(LABA¹)과 흡입용 corticosteroid(ICS²) 복합요법 또는 지속성 β 2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제(LAMA³) 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD⁴)의 유지요법(증상 조절 및 악화 감소)에 사용되는 흡입제제이다.

트렐리지 엘립타는 ICS(Fluticasone), LAMA(Umeclidinium), LABA(Vilanterol)을 동시에 포함하는 3제 복합흡입제로서 기도를 빠르게 확장시켜 24시간 동안 환자의 증상을 완화시켜 준다. Fluticasone은 염증세포에서 염증매개물질의 유전자 전사를 조절함으로써 기도의 염증반응을 강력히 억제하는 작용을 하며 Umeclidinium은 무스카린 수용체를 비롯한 세가지 수용체를 차단시켜 기도 평활근을 이완시키고 Vilanterol은 β 2-수용체의 상호작용을 연장시킴으로써 기관지 확장 효과가 24시간 지속될 수 있도록 한다.

COPD 환자 1,810명을 대상으로 52주간 이 약을 1일 1회 투여한 실험군과 ICS/LABA를 1일 2회 투여한 대조군을 비교하였을 때 제 24주에서 FEV1⁵ 기준치로부터 평균 변화량이 실험군 911명에서 142ml(95% CI, 126~158), 대조군 899명에서 -29ml(95% CI, -46~-13)로 나타났고, SGRQ⁶ 점수 기준치로부터 평균 변화량은 실험군에서 -6.6 units(95% CI, -7.4~-5.7), 대조군에서 -4.3 units(95% CI, -5.2~-3.4)로 나타났다. ($p < 0.001$) 이로서 심화된 COPD환자에서 이 약을 투여할 시 대조군에 비해 폐기능에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냄이 확인되었다.

트렐리지 엘립타는 2017년 9월 미국 FDA 승인, 미국에서 처음 시판되었으며, 국내에서는 2018년 5월 식약처 허가, 2021년 6월부터 시판 시작 및 급여 등재되었다.

성상은 흰색가루가 충전된 2개의 블리스터 스트립이 플라스틱 용기에 장착된 정량 분무용 흡입제이다.

약품정보

1. 성분명

- Fluticasone furoate/Umeclidinium/Vilanterol trifenate



¹ LABA : Long Acting β 2-Agonist

² ICS : Inhaled Corticosteroid

³ LAMA : Long Acting Muscarinic Antagonist

⁴ COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease

⁵ FEV1 : Forced Expiratory Volumen in one second

⁶ SGRQ : St. George's Respiratory Questionnaire

2. 함량/규격

- Fluticasone furoate micronized 100 μ g/dose
- Umeclidinium bromide micronized 74.2 μ g (Umeclidinium로서 62.5 μ g)/dose
- Vilanterol trifenateate micronized 40 μ g (Vilanterol로서 25 μ g)/dose

3. 포장단위, 약가

- 30 dose/btl, 45,602 원/btl

4. 약리작용

- Inhaled corticosteroid(ICS)/long-acting muscarinic antagonist(LAMA)/long acting β 2-agonist(LABA)

5. 효능/효과

- 성인에서 지속성 β 2-효능약과 흡입용 corticosteroid 복합요법 또는 지속성 β 2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증 COPD의 유지요법(증상 조절 및 악화 감소)

6. 용법/용량

- 성인 : 1일 1회, 매일 같은 시간에 1번 흡입.
 - 만약 투여를 놓쳤을 경우에는 다음 용량을 다음날 기존 투여시간에 투여
 - 최대용량 : 1회
- 고령자(>65세) : 용량 조절 불필요
- 신장애 환자 : 용량조절 불필요
- 간장애 환자 : 용량조절 불필요하나 중등도 및 중증의 간장애 환자에게 투여시 주의
- 소아 : 18세 미만 소아의 만성 폐쇄성 폐질환 적응증에 대한 이 약의 적절한 사용경험 없음

7. 이상반응

- Common
 - 설사, 위장관염, 미각변화, 독감, 동통, 두통, 요로감염, 기관지염, 기침, 발성장애, 호흡기 감염
- Serious
 - 심박 이상, 심혈관계 이상, QT 간격 연장, 부신기능 저하증, 쿠싱증후군, 고혈당, 저칼륨혈증, 골밀도 감소, 백내장, 녹내장, 천식

8. 약물상호작용

병용 약물	상호작용 결과	고려사항
- 저칼륨혈증을 수반하는 메틸잔틴 유도체 - 스테로이드 - 비칼륨보존성 이뇨제	Vilanterol(베타 2 효능약)의 저칼륨 효과 증가	주의 필요
베타 차단제	Vilanterol(베타 2 효능약) 효과 약화	- 베타 차단제가 필요한 경우 심장선택성 베타 차단 제 고려 - 비선택적 베타 차단제와 선택적 베타 차단제 병용할 경우 주의 필요
강력한 CYP3A4 억제제: ketoconazole, ritonavir, cobicistat	Fluticasone furoate 및 Vilanterol 혈중농도 증가	- 주의 필요 - 전신성 코르티코스테로이드 사용은 위험성보다 이익 이 높지 않은 이상 병용 투여는 피해야 하며, 병용 투 여 시 이상반응 주의 필요
다른 지속성 항무스카린제제 및 지속성 베타 2 효능약	이상반응 증가 가능성	연구된 바 없으나 병용투여 권장하지 않음

CYP3A4=Cytochrome P450 3A4

9. 신중투여

- 불안정형 또는 생명을 위협하는 심혈관 질환이 있는 환자
- 폐결핵 환자나 만성 감염 또는 치료되지 않은 감염 환자
- 뇨 정체가 있거나 협우각 녹내장이 있는 환자
- 경련성 장애
- 갑상선 중독증 환자
- 베타2-효능약에 비정상적으로 반응하는 환자

10. 금기

- 과민반응이 있는 환자
- 우유 단백질에 대해 중증의 과민반응이 있는 환자
- 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애와 같은 유전
적인 문제가 있는 환자

11. 일반적 주의

- 이 약은 천식 환자에서 연구된 바 없으므로 이들 환자에게 사용하면 안 됨
- 증상 완화를 위한 속효성 기관지 확장제 사용이 증가하는 것은 증상 조절이 악화되었음을 나타내
는 것일 수 있음. 이 약으로 치료하는 동안 COPD가 악화된 경우에는 환자와 환자에 대한 COPD

치료법에 대한 재평가가 이루어져야 함. 약물투여 중단 후 증상이 재발할 수 있기 때문에 환자는 의사의 지시없이 이 약의 치료를 중단해서는 안 됨.

- 이 약을 투여하고 있는 중등도 및 중증의 간장애 환자는 전신성 코르티코스테로이드 관련 이상반응이 나타나는지 관찰 필요
- 흡입용 코르티코스테로이드(특히 장기간, 고용량으로 처방된 경우)에 의해 전신작용이 나타날 수 있음.
- β_2 -효능약은 심혈관계 관련 이상반응을 유발할 수 있는 일부환자에서 유의한 저칼륨혈증을 일으킬 수 있음. 혈청 칼륨 감소는 보통 일시적이며 보충을 요하지는 않음. 저칼륨혈증 유발 가능성이 있는 다른 의약품과 함께 이 약을 사용할 때 주의 필요
- 베타2-효능약은 일부 환자에서 일시적인 고혈당증을 일으킬 수 있음. 당뇨병력이 있는 환자에게 처방할 때는 이 점을 고려해야 하며, 당뇨병환자가 이 약으로 치료를 시작할 경우 혈장 포도당 수치에 면밀한 관찰 필요
- 흡입용 코르티코스테로이드를 투여하고 있는 COPD 환자에서 입원을 요하는 폐렴을 포함하는 폐렴 발생률 증가가 관찰된 바 있음. COPD 환자에서 폐렴 발생 가능성에 대해 계속 주시해야 함.(COPD 환자에서 폐렴에 대한 위험요소 : 흡연, 고령, 낮은 체질량지수, 중증 만성 폐쇄성 폐질환)
- 이 약이 운전, 기계 사용 능력에 미치는 영향은 없거나 무시할 만함.
- 전신성 및 국소 코르티코스테로이드 사용시 시각 장애 나타날 수 있음. 시야 흐림 또는 다른 시각 장애 증상이 나타나면 전신성 및 국소 코르티코스테로이드 사용 후에 나타날 수 있는 백내장, 녹내장 또는 중심성 장액 맥락 망막병증(central serous chorioretinopathy)과 같은 희귀질환에 의한 것일 수 있으므로 안과전문의와 상의
- 흡입용 코르티코스테로이드를 포함한 약물을 장기간 투여했을 때 골 무기질 밀도(BMD⁷) 감소가 관찰됨. BMD 감소에 대한 주요 위험 인자(예 : 장기간 부동화, 골다공증 가족력, 폐경, 흡연, 고령, 영양상태 불량, 골질량을 감소시킬 수 있는 약물의 만성사용)를 가진 환자는 모니터링 및 확립된 표준 요법으로 치료해야 함.

12. 임부/수유부

- 임부
 - 임부에 대한 이 약의 투여는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한해서만 고려
 - β -효능제가 자궁수축을 방해할 가능성이 있으므로 분만 중에는 투여 제한
 - FDA category : C
- 수유부

⁷ BMD : Bone Mineral Density

- 이 약의 성분 및 이의 대사체가 모유로 분비되는지 알려져 있지는 않으나 다른 코르티코스테로이드, 무스카린성 길항제, 베타2 효능약은 모유에서 검출되므로 신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없음
- 모유수유의 유익성과 치료의 유익성을 고려하여 모유수유를 중단할 것인지 또는 이 약의 투여를 중단할 것인지 결정

13. 저장방법

- 실온보관 (30°C 이하)
- 냉장보관한 경우 사용하기 전 적어도 1시간 동안 실온에 두어야 함
- 습기를 피하기 위해 밀봉된 호일 포장 안에 보관하며, 처음 사용하기 직전에 개봉해야 함
- 호일포장 제거 후 6주까지 사용 가능

14. 보험기준

- 아 래 -

중등도 이상의 성인(만 18세 이상) 만성 폐쇄성 폐질환
 가. 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법에도 불구하고 다음의 조건을 만족할 경우

- 다 음 -

- 1) FEV1 값이 예상 정상치의 60% 미만인 경우 또는
- 2) 연 2회 이상 급성악화가 발생한 경우(투여소견서 참조하여 인정)

※ 급성악화는 호흡곤란의 악화, 기침의 증가, 가래양의 증가 또는 가래색의 변화 등으로 약제의 변경 또는 추가(항생제, 스테로이드제 등)가 필요한 경우를 말함.

나. 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법에도 불구하고 호흡곤란 등의 증상이 적절히 조절되지 않는 경우

다. 각 개별고시를 만족하여 동 약제와 동일 함량인 Vilanterol trifenate + Fluticasone furoate 흡입제, Umeclidinium 흡입제를 동시에 투여 중인 환자가 동 약제의 허가사항에 부합하여 동 약제로 전환하고자 할 경우

- 아울러 각 개별고시를 만족하여 신청약제와 함량이 같은 ICS/ LABA 복합제, LAMA 단일제를 동시에 투여 중인 환자는 신청약제의 허가사항에 부합할 경우 동 약제로의 전환을 인정함.

유사제제 비교

상품명	트렐리지 엘립타	아노로 62.5 엘립타	렐바 엘립타	
성분명	Fluticasone/Umeclidinium /Vilanterol	Umeclidinium/Vilanterol	Fluticasone/Vilanterol	
함량/제형	100/62.5/25 mcg/dose 30 dose/btl	62.5/25 mcg 30 dose/btl	100/25 mcg, 200/25 mcg30 dose/btl	
FDA	승인			
약리작용	ICS/LAMA/LABA	LAMA/LABA	ICS/LABA	
효능/효과	성인에서 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성 폐쇄성 폐질환의 유지요법	기관지 확장제로 성인의 만성 폐쇄성 폐질환의 증상 완화를 위한 유지요법	[100/25 mcg만 해당] 정기적 기관지 확장제 치료에도 악화 이력이 있는 성인에서 예측 정상 FEV1 수치 70% 미만인 만성 폐쇄성 폐질환의 증상 치료	
			12세 이상 청소년 및 성인의 정기적인 천식 치료	
용법/용량	성인, 1회 1번, 1일 1회 흡입			
신장에 시용량조절	용량조절 불필요			
간장에 시용량조절	용량조절 불필요		중등도 및 중증 간장애 환자에서 최대 용량 : 1일 1회, 100/25µg	
약동학	흡수	Cmax/생체이용률 - Fluticasone : 15분/15.2% - Umeclidinium : 5분/13% - Vilanterol : 7분/27%	Tmax : 5-15min 생체이용률 - Fluticasone : 15.2% - Vilanterol : 27.3%	
	분포	분포용적/단백결합률 - Fluticasone : 661L/99.6% 초과 - Umeclidinium : 86L/89% - Vilanterol : 165L/94%	분포용적 Umeclidinium : 30,200L Vilanterol : 1,240L	분포용적/단백결합률 - Fluticasone : 661L/99.9% 초과 - Vilanterol : 165L/93.9%
	대사	흡입 투여 후, 혈장 제거 반감기 - Fluticasone : 24hr - Umeclidinium : 19hr - Vilanterol : 11hr	- Umeclidinium : 11hr (노 1%미만, 대변 92%) - Vilanterol : 11hr (노 : 70%, 대변 : 30%)	흡입 투여 후, 혈장 제거 반감기 - Fluticasone : 정보 없음 - Vilanterol : 2.5hr
	배설	흡입 투여 후, 혈장 제거 반감기 - Fluticasone : 24hr - Umeclidinium : 19hr - Vilanterol : 11hr	- Umeclidinium : 11hr (노 1%미만, 대변 92%) - Vilanterol : 11hr (노 : 70%, 대변 : 30%)	흡입 투여 후, 혈장 제거 반감기 - Fluticasone : 정보 없음 - Vilanterol : 2.5hr
이상반응	Common 위장관염, 미각변화, 독감, 동통, 두통, 요로감염, 기관지염, 기침, 발성장애, 호흡기 감염	홍통, 변비, 설사, 경부통, 사지통증, 연축, 하기도 감염, 인두염	두통, 코인두염, 폐렴, 구강인두 통증, 복통, 관절통, 발열	

상품명		트렐리지 엘립타	아노로 62.5 엘립타	렐바 엘립타
이 상 반 응	Serious	심박 이상, 심혈관계 이상, QT 간격 연장, 부신기능 저하증, 쿠싱증후군, 고혈당, 저칼륨혈증, 골밀도 감소, 백내장, 녹내장, 천식	심방세동, 심박수 상승, 심근경색, QT 간격 연장, 기이성 기관지 연축	급속한 천명 증가, 기이성 기관지 연축, 심혈관계 이상, 쿠싱증후군, 부신 억제, 골 무기질 밀도 감소, 소아 성장 지연, 백내장, 녹내장
		FDA category : C		
임신		FDA category : C		
약가(단위)		45,602원/btl	45,578원/btl	- 100/25 mcg : 31,912원/btl - 200/25 mcg : 40,154원/btl
제조/ 판매회사		(주) 글락소스미스클라인		

환자 복약지도

1. 트렐리지 엘립타는 어떤 약인가요?

- 기관지 평활근 확장 및 항염작용을 통해 호흡곤란 증상을 완화, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)의 악화를 감소시켜 주는 흡입용 약제입니다.

2. 이 약은 어떻게 투여하나요?

- 1일 1회, 매일 같은 시간에 경구로 흡입합니다. 1일 1회를 초과하여 흡입해서는 안됩니다.
- 처방에 따라 규칙적으로 투여해야 약의 효과가 잘 나타납니다.
- 흡입 준비 : 흡입기를 흔들지 않습니다. 덮개를 ‘딸깍’ 소리가 날 때까지 아래로 밀어 내립니다. 흡입할 약물이 준비가 되면 약물 계수기 숫자가 1이 감소합니다. 만약 ‘딸깍’ 소리가 났는데도 약물 계수기 숫자가 1 감소하지 않으면, 흡입기에서 약물이 나오지 않는 것이므로 약사에게 가져 가서 문의합니다.
- 약물 흡입 : 흡입기를 입에서 떨어뜨려 놓은 상태에서 편안해질 때까지 최대한 숨을 내쉽니다. 흡입구를 입술 사이에 대고 입술을 꼭 다뭍니다. 길고 꾸준하고 깊게 숨을 들이 마신 후 가능한 오래 숨을 참습니다(적어도 3~4초). 입에서 흡입기를 떼 후 숨을 천천히 부드럽게 내쉽니다. 흡입기를 제대로 사용해도 약의 느낌이나 맛을 느끼지 못할 수 있습니다. 덮개를 닫기 전에 흡입기의 흡입구를 마른 휴지로 닦아 세척할 수 있습니다.
- 구강/인두의 통증 같은 이상반응을 줄여주기 위해 흡입기를 사용한 후 물로 입을 헹구거나 양치질을 하세요. 헹군 물은 삼키지 않습니다.

3. 이 약을 신중 투여해야 하는 사람은 누구인가요?

- 불안정형 또는 생명을 위협하는 심혈관 질환이 있는 환자
- 폐결핵 환자나 만성 감염 또는 치료되지 않은 감염 환자

- 뇨 정체가 있거나 협우각 녹내장이 있는 환자
- 경련성 장애
- 갑상선 증독증 환자
- 베타2-효능약에 비정상적으로 반응하는 환자

4. 이 약을 투여하는 동안 주의해야 할 점은 무엇인가요?

- 약물 흡입 시 흡입기에 숨을 내쉬지 않습니다.
- 흡입기의 공기구멍을 막지 않습니다.
- 급성 천식 발작 시에는 이 약을 투여하지 마세요.
- 임의로 용량을 바꾸거나 투여를 중단하지 마세요.

5. 이 약을 투여하는 동안 발생할 수 있는 이상반응과 이에 대한 대처법은 무엇인가요?

- 입이 마를 수 있으니 평상시 충분한 수분을 섭취하세요.

6. 투여를 잊었을 때는 어떻게 하나요?

- 투여를 놓쳤을 경우에는 다음 용량을 다음날 기존 투여시간에 투여합니다.

7. 이 약은 어떻게 보관해야 하나요?

- 30 °C 이하의 장소에 보관합니다.
- 냉장보관한 경우 사용하기 전 적어도 1시간 동안 실온에 두어야 합니다.
- 습기를 피하기 위해 밀봉된 호일 포장 안에 보관하며, 처음 사용하기 직전 개봉합니다.
- 호일 포장을 제거한 후 6주까지 사용 가능합니다.

과량 투여시의 처치

- 이 약의 과량투여로 다음과 같은 증상 또는 이상반응이 나타날 수 있음
: 쿠싱 증후군, 쿠싱양 용모, 부신억제, 골 무기질 밀도 감소, 입안 건조, 시각 조절 장애, 빈맥, 부정맥, 떨림, 두통, 두근거림, 구역, 고혈당, 저칼륨혈증
- 이 약의 과량투여에 대한 특별한 치료법은 없음
- 과량투여 발생시 환자는 필요시 적절한 모니터링과 보조적 치료를 받아야 함
- Vilanterol 과량투여의 영향이 임상적으로 우려되고 보조적 용법에 무반응일 정도로 심각한 경우에만 심장선택성 베타차단제가 고려되어야 함(심장선택성 베타차단제 약물을 기관지 연속 병력이 있는 환자에게 사용할 시 주의) **DI**

참고문헌

1. 의약품안전나라 의약품통합정보시스템 (<https://nedrug.mfds.go.kr>) - 트렐리지엘립타 의약품상세정보
2. 건강보험심사평가원 (<http://www.hira.or.kr>) - 트렐리지엘립타 급여기준정보
3. 약학정보원(<http://www.health.kr>)
4. Micromedex (<http://www.micromedex.com>)
5. UpToDate (<http://www.uptodate.com>)
6. David A. Lipson, Frank Barnhart et al, 「Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD」, NEJM 2018; 378:1671-1680
7. David A. Lipson, Helen Barnacle et al, 「FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease」, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2017; 196(4):438-446.

부작용 사례 대처법

천식 및 COPD 약물의 부작용 예방 및 대처



신지후

숙명여자대학교 약학대학

1. 천식 및 COPD 약물의 개요

천식에 사용하는 약물은 크게 2종류로 나뉜다. 항염증 효과를 통해 천식 증상을 조절하기 위해 규칙적으로 사용하는 질병조절제(controller)와 천식 증상이 발생했을 때 증상의 즉각적인 경감을 위해 필요시 사용하는 증상완화제(reliever)이다. 질병조절제에 해당하는 가장 대표적인 2가지 성분은 흡입용 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)와 지속성 흡입 β_2 항진제(long-acting β_2 agonist, LABA)이다.

ICS는 지속형 천식을 치료하는 항염증제 중 가장 핵심적으로 사용된다. ICS에 해당하는 성분으로는 fluticasone, budesonide, beclomethasone, ciclesonide, flunisolide, mometasone 등이 있다. 해당 성분은 기도염증을 감소시키고, 기도과민증을 호전시키며 폐기능을 개선한다. 또한 흡입용 약제이기 때문에 전신적인 흡수가 적어서 스테로이드 사용으로 인한 전신적 부작용 위험이 낮다. LABA는 교감신경을 지속적으로 활성화시켜 기도 평활근을 확장시킨다. 단, 기도 염증억제 효과는 없기 때문에 단독으로는 사용하지 않고 ICS와 병용하여 만성 치료에 추천된다. 해당 약물의 병용투여는 천식의 증상호전, 악화감소, 증상완화제의 일종인 속효성 β_2 항진제(short-acting β_2 agonist, SABA) 사용감소, ICS 용량감소 가능 등과 같은 효과를 나타낸다.

실제 임상적으로도 ICS+LABA 복합제제(제품명: 콤포나콤팩트에어, 제피러스 흡입용캡슐, 세레테롤)가 많이 처방된다. LABA에 해당하는 성분으로는 formoterol, salmeterol, tulobeterol, vilanterol 등이 있다.

콤포나콤팩트에어는 fluticasone/salmeterol 흡입복합제로서 fluticasone의 함량에 따라 콤포나콤팩트에어100/50, 250/50, 500/50로 출시되었다. 성인 및 12세 이상 소아는 질환의 심각도에 따라서 제품을 선택하며 1일 2회 분무흡입하고 4~11세 소아는 최소용량인 100/50mcg을 1일 2회

분무흡입한다.

제피러스 흡입용캡슐은 budesonide/salmeterol 흡입복합제로 budesonide의 함량에 따라 제피러스흡입용캡슐 150/25 mcg, 300/25 mcg로 출시되었다. 18세 이상 성인은 질환 중등도에 따라 제품을 선택하여 1일 2회 흡입한다.

흡입방식이 아닌 피하주사로 투여하는 천식약물에는 Dupilumab (상품명: 듀피젠트 프리필드주)가 있다. Dupilumab은 천식을 유발시키는 친염동성(pro-inflammatory) 작용을 매개하는 IL-4 수용체의 길항제로서, 단일클론항체 의약품이다. Dupilumab은 천식에 대한 1차 선택약이 아닌, 기존 치료로는 적절히 조절되지 않는 중증천식 중 제 2형 염증성 천식(중증 호산구성 천식, 경구 코르티코스테로이드 의존성 중증천식)의 추가적 유지치료제로 사용한다.

만성 폐쇄성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 약물요법의 경우 한 종류의 기관지 확장제를 증량하는 것보다 다른 종류의 기관지확장제를 병용하는 것이 효과와 부작용 측면에서 우월하다. 지속성 항콜린제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)는 기관지 확장제로서 기도 평활근의 M3 muscarinic receptor에 작용하는 acetylcholine의 기관지 수축 작용을 차단한다. LAMA에 해당하는 성분으로는 tiotropium, aclidinium, umeclidinium bromide 등이 있다.

특히 LABA와 LAMA를 병용하는 경우 1초 동안 강제로 내설 수 있는 공기의 양(Forced Expiratory Volume in 1 second, FEV1) 개선이 단독요법 시보다 컸고 삶의 질(Quality of life, QOL)이 유의미하게 향상되었다. Gustavo J. Rodrigo 등(2017)은 stable moderate-to-very-severe COPD 성인 환자 20,185명(12주 이상 진행된 총 23개 RCT 논문에 대한 메타분석 실시)을 대상으로 LABA/LAMA 병용요법, LAMA 단독요법, LABA/ICS 병용요법의 efficacy와 safety를 검증했다. 이때 LABA/LAMA 병용요법이 호흡기 관련 QOL 지표인 transitional dyspnea index와 St George's Respiratory Questionnaire Scores를 LAMA를 단독사용했을 때보다 더욱 향상시켰다. 또한 LABA/LAMA 병용요법이 LABA/ICS 병용요법에 비해 중등도/중증 악화비율(moderate/sever exacerbation rate)은 낮았다. 안전성 측면에서도 pneumonia risk를 포함한 이상사례 발생비율이 LAMA 단독사용 때와 비슷했고 LABA/ICS 병용요법과 비교했을 때는 낮았다.

트렐리지 엘립타는 fluticasone/umeclidinium/vilanterol 성분으로 구성된 정량 분무용 흡입복합제이다. 25 mg (1회 분무량) 중 3개 성분이 각각 100µg/62.5µg/25µg 포함되어 있다. 중등도 및 중증의 COPD 증상을 조절하고 악화를 감소시키기 위해 사용한다. 18세 이상 성인환자를 기준으로 1일 1회, 매일 같은 시간에 1회 흡입한다.

Lowie Vanfleteren 등(2018)이 COPD 환자를 대상으로 ICS/LAMA/LABA 삼중요법의 유효성을 확인하기 위해 LAMA 단독요법, ICS/LABA 병용요법, LAMA/LABA 요법을 각각 대조군으로 설정한 뒤 비교하였다. 그 결과 삼중요법을 사용했을 때 환자들의 COPD 증상악화 위험(risk of exacerbations)이 감소했고 폐기능 및 전반적인 건강상태는 향상되었다.

2. 천식 및 COPD 약물별 부작용 예방 및 대처

천식 약물로 가장 대표적으로 사용되는 질병조절제의 조합은 ICS/LABA 흡입복합제이다. 제품명 콤포나콤팩트에어와 세레테롤의 유효성분은 fluticasone/salmeterol이고, 제피러스 흡입용캡슐의 유효성분은 budesonide/salmeterol이다. 듀피젠트 프리필드주는 중증의 알레르기성 천식을 치료하기 위해 사용하는 dupilumab 항체가 유효성분인 피하주사제이다. 따라서 제품별 올바른 사용법을 숙지하고 제품을 구성하는 각 성분이 초래하는 부작용을 최소화하기 위한 대처방법을 아는 것이 중요하다.

흡입용 스테로이드(ICS)의 부작용에는 구인두 칸디다증과 발성장애가 있는데, 이는 흡입제 사용 이후 구강을 세척하면 방지할 수 있다. 단, cicloesonide는 약효가 발현되기 위해서 대사될 시간이 필요한 prodrug이기 때문에 해당 약물을 흡입한 이후에는 구강세척을 하지 않아야 한다. 흡입한 스테로이드의 약 10~20%가 폐로 흡수되고 나머지 80~90%는 소화관을 통해 간으로 진입한다. 간에서 대부분 불활성화되지만 폐로 흡수된 약물과 간에서 해독되지 않은 일부 약물이 멍(bruising), 골밀도 감소, 소아 성장저하(growth suppression), 백내장, 녹내장과 같은 전신적 부작용을 일으킬 수 있다. David P. Skoner (2016)의 연구에서 budesonide를 사용한 어린이 환자의 성장 저하가 영구적임이 밝혀졌다. 같은 ICS 계열인 fluticasone을 사용한 어린이 환자의 경우 성장저하가 오래 지속되었지만 영구적이지는 않았다. 어린이 환자에서의 골밀도 감소는 고용량의 ICS를 투여했을 때만 관찰되었다. 따라서 어린이 환자의 성장정도를 3~6개월을 주기로 모니터링해야 하며 ICS를 고용량으로 투여하는 경우에는 골밀도 검사를 매년 실시해야 한다.

천식 환자에 fluticasone을 단독으로 사용했을 때, fluticasone과 salmeterol을 병용했을 때보다 중증천식 악화위험(risk of a severe asthma exacerbation)이 21% 높아지는 것으로 확인되었다.

유효성 및 안전성 측면에서 사용이 권고되는 ICS/LABA 흡입복합제 사용 시 주의사항은 다음과 같다.

첫째, 베타차단제 사용을 피해야 한다. 왜냐하면 베타효능제인 LABA의 효과를 악화시키거나 저해하기 때문이다. 베타차단제는 베타효능제와 반대로 고감민성을 차단하여 심장의 부담을 줄여주는 약물로서 약물 간 차이가 있으나, 고혈압, 협심증, 심부전, 빈맥성 부정맥 등에 사용한다. Daniel R. Morales 등(2017)이 심혈관 질환을 동반한 천식환자 35,502명의 베타차단제 사용과 천식증상 악화여부를 중증도에 따라 conditional logistic regression을 이용하여 분석했다. 그 결과 심장의 $\beta 1$ 수용체만 선택적으로 차단(cardioselective β -blockers)시키는 atenolol, metoprolol, bisoprolol 등을 투여한 환자군은 중등도 또는 중증의 천식증상 악화위험 증가와는 유의미한 관련성이 없었으며, 심혈관계 질환 치료를 위해 불가피할 경우 비교적 광범위하게 사용할 수 있었다. 하지만 심장에 분포하는 $\beta 1$ 수용체 뿐만 아니라 기관지의 $\beta 2$ 수용체를 포함하여 다른 수용체도 함께 차단(non-selective β -blockers)하는 propranolol, carteolol, nadolol 등을 투여한 환자군은 저용량~중간용량으로 투여를 시작했을 때 중간천식 악화(rescue oral steroids)의 현저한 위험증가가 나타났고 고용량이 만성적으로 처방되었을 때 중간 및 심각한 악화(hospitalization or death)가 모두 높게 나타났다.

둘째, 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하지 말아야 한다. ICS (Fluticasone, Budesonide)와

LABA (Salmeterol, Vilanterol)는 간에서 CYP3A4 효소에 의해 대사, 배설된다. 따라서 케토코나졸(항진균제), 리토나비르(항바이러스제) 등과 같은 일부 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하면 혈중 약물농도가 증가하여 전신부작용이 나타날 위험성이 높아진다.

셋째, LABA의 부작용으로는 심혈관 자극, 골격근 진전, 저칼륨혈증 등이 있는데, 이에 기인하여 심장신호에 이상이 생기는 QT 간격 이상도 발생할 수 있다. 항부정맥제(quinidine, disopyramide, procainamide), 항히스타민제, 모노아민 산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor, MAOI), 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)의 병용투여는 QT 간격을 연장시키고 심실성 부정맥의 위험도 증가시킨다. 따라서 심장 부정빈맥(tachyarrhythmias) 환자는 해당 약물을 사용하면 안 된다.

넷째, LABA 성분을 함유한 약제의 사용 시 혈당에 대한 모니터링이 필요하다. β_2 효능제는 혈당을 높일 수 있고 케톤산증(ketoacidosis)을 악화시킬 수 있으므로 당뇨병 환자가 사용할 때는 주의가 필요하다. LABA가 혈당을 높이는 것은 주로 일시적 반응이지만, 혈당수치의 등락현상에 민감한 환자는 혈당수치의 주기적 체크가 필요하다. 세레타이드(글락소스미스클라인)의 복제약인 콤포나콤팩트에어(대원제약), 세레테롤(한국유나이티드제약)은 유효성분이 Fluticasone/Salmeterol로서 동일하다. 세레타이드는 Fluticasone의 함량이 $250\mu\text{g}$ 인 제품에 한해 만성기관지염과 관련된 COPD 환자의 기도폐색 치료를 위한 유지요법으로 사용한다. David B. Price(2016) 등이 제 2형 당뇨와 COPD를 동반질환으로 보유한 40세 이상 환자들(ICS 처방 환자 1,360명, ICS 처방 환자 2,642명)을 대상으로 진행한 cohort study 결과, ICS가 당뇨병 환자의 혈당조절에 부정적 영향을 주었으며, 특히 고용량일수록 영향은 두드러졌다.

ICS는 중증 COPD 환자의 증상악화 경감에 도움 될 수도 있으나, 현재의 COPD 관리지침에서는 중증도가 낮은 환자(GOPD 가이드라인 기준 groups A 와 B에 속하는 환자)에 대한 ICS 치료로는 명시되어 있지 않다.


따라서 트렐리지 엘립타(ICS/LABA/LAMA)는 중증의 COPD 환자(성인에서 지속성 β_2 -효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법 또는 지속성 β_2 -효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 COPD의 유지요법(증상조절 및 악화감소))에 한해서만 사용하고 천식 적응증에 대해서는 많이 연구되지 않았다.

COPD 환자의 기관지 확장제로 주로 쓰이는 LAMA는 항콜린성 부작용을 일으킬 수 있다. 대표적인 부작용으로는 시야흐림, 심계항진, 빈맥, 구강건조, 변비, 배뇨곤란, 연하곤란 등이 있다. 따라서 협우각 녹내장, 전립선 비대증, 또는 방광경폐쇄 환자에게는 신중히 투여해야 한다. 또한 중등도 및 중증 신부전 환자($\text{CLcr} \leq 50 \text{ ml/min}$)는 약물이 충분히 배설되지 않아 약물의 혈중농도가 상승하므로 투여의 유의성이 위험성을 상회할 때만 사용한다.

[ICS/LABA 흡입복합제]

부작용	대처 방안
구인두 칸디다증, 발성장애	- ICS 성분의 부작용으로 발생 가능 - 흡입제 사용 후 물로 입을 헹구어서 예방 가능(단, cicloesonide 성분을 포함할 경우 가글하지 않음)
골밀도 감소, 소아의 성장 저하	- ICS의 전신부작용의 일종으로 발생 가능 - 어린이 환자의 경우 성장정도를 3~6개월 주기로 모니터링하고 고용량의 ICS를 투여하는 경우에는 매년 골밀도 검사 실시 - 증상이 심해질 경우(뼈 통증) 즉시 내원하여 적절한 치료를 받아야 함
시력 이상	- ICS의 전신부작용의 일종으로 발생 가능 - 시력변화(change in eyesight), 눈 통증, 눈에 강한 자극(very bad eye irritation)이 발생하면 즉시 내원하여 적절한 치료를 받아야 함
혈당 변화	- LABA 성분의 부작용으로 발생 가능 - 주로 일시적 반응이지만 혈당반응에 민감한 환자(당뇨병 환자)는 주기적 혈당체크가 필요
감염 위험 증가	- 감기나 독감 같은 감염질환에 취약해지므로 손씻기 등 개인위생 관리를 철저히 준수해야 함 - 스테로이드 약물을 투여하는 사람에게는 수도와 홍역이 매우 치명적이므로 수도 및 홍역의 기왕력을 가진 환자는 수도 및 홍역 환자와 접촉하지 않아야 함
알레르기 반응	- 유당 및 유제품에 과민반응 있는 사람은 사용금지 - 동일 약물계열에 과민반응(피부발진, 붉어짐, 부종, 호흡곤란 등)을 보이거나 보인 이력을 가진 경우 사용금지
다른 약물과 상호작용	- 베타차단제 병용을 피하고 불가피한 경우에는 심장 수용체에 선택적으로 작용하는 약물 사용을 권고 - 혈중 약물농도를 높일 수 있는 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여를 회피 - 항부정맥제, 항히스타민제, MAOI, TCA와 병용투여는 심실성 부정맥 위험을 증가시킬 수 있으므로 회피해야 함

3. 맺음

천식과 COPD 모두 호흡기계 질환이기에 사용하는 흡입복합제 성분이 중복될 수 있다. 성분의 함량 별로 흡입제 및 주사제가 출시되어 있으므로 증상의 중등도에 적합한 제품을 선택하여 용법용량을 준수하는 것이 중요하다. 또한 흡입방식을 통한 약물흡수 후에도 전신적 이상반응이 발생할 수 있음을 명심해야 한다. 따라서 발현 가능한 이상반응의 전조증상에 대한 검사 및 모니터링을 적극적으로 실시해야 한다. 

참고문헌

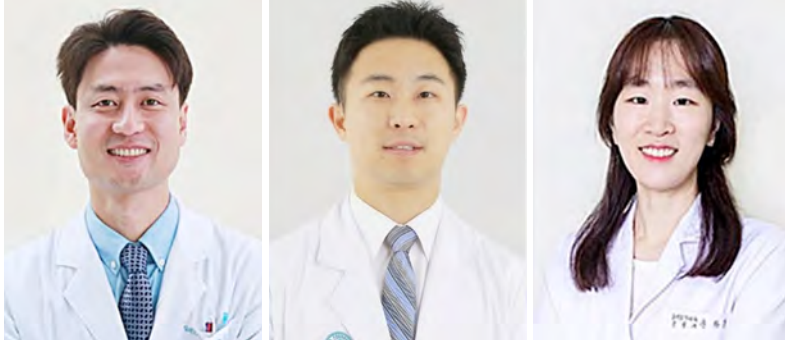
1. KIMS 온라인. www.kimsonline.co.kr
2. LexiComp Online. <http://online.lexi.com/lco/action/home>
3. 대한민국 식품의약품안전처: 콤포나콤팩트에어250/50 의약품상세정보, 콤포나콤팩트에어500/50 의약품상세정보
4. 식품의약품안전처: 제피러스흡입용캡슐150/25 마이크로그램 의약품상세정보, 제피러스흡입용캡슐300/25마이크로그램 의약품상세정보
5. 식품의약품안전처: 세레타이드250디스크스 의약품상세정보
6. 식품의약품안전처: 듀피펜트프리필드주200밀리그램(두필루맵, 유전자재조합) 의약품 상세정보
7. 식품의약품안전처: 트렐리지엘립타 의약품상세정보
8. Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, Altman P, Bader G, Patalano F, Fogel R, Kostikas K. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:907-22.
9. Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3971-81.
10. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals* 2010;3(3):514-540.
11. Skoner DP. Inhaled corticosteroids: Effects on growth and bone health. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117(6):595-600.
12. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM, Buaron KS, Pascoe SJ. AUSTRI Investigators. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. *N Engl J Med* 2016;374(19):1822-30.
13. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med* 2017;15(1):18.
14. Price DB, Russell R, Mares R, Burden A, Skinner D, Mikkelsen H, Brice R, Chavannes NH, Kocks JWH, Stephens JW, Haughney J. Metabolic Effects Associated with ICS in Patients with COPD and Comorbid Type 2 Diabetes: A Historical Matched Cohort Study. *PLoS One* 2016;11(9):e0162903.
15. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2007;356(8):775-89.
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2019 report.

임상현장 핫이슈



천식 노인, 근육·신체활동 적을수록 폐기능 ‘빨간불’

국내 65세 이상 노인 4천 명 분석해 근감소증과 천식 연관성 확인



서울아산병원 김태범 교수 서울아산병원 장일영 교수 중앙보훈병원 원하경 교수

나이가 들면서 근육과 근력이 함께 줄어드는 근감소증은 노년기 삶의 질을 악화시키는 요인으로 알려져 있는데, 이러한 근감소증이 노인 천식 환자의 폐기능 저하와도 관련이 있다는 연구결과가 최근 발표됐다. <서울아산병원 2022년 5월 9일자 보도자료 참조>

조>

서울아산병원 알레르기내과 김태범·노년내과 장일영, 중앙보훈병원 호흡기 알레르기내과 원하경 교수팀은 국민건강영양조사(2008~2011년)에 참여한 65세 이상 노인 4천 명의 데이터를 활용해 근감소증과 천식의 연관성을 분석했다.

그 결과 천식을 앓는 노인이 근감소증을 동반한 경우 근감소증 없이 천식만 앓는 노인에 비해 폐활량이 현저하게 저하된 비율이 약 5배 가까이 높았다. 기도 폐쇄를 보인 비율도 약 2배 가량 높은 것으로 나타났다.

또한 천식 노인 가운데 신체활동이 적은 그룹은 신체활동이 많은 그룹에 비해 폐활량 저하와 기도 폐쇄로 호흡곤란을 겪는 비율이 상대적으로 높은 것으로 확인됐다.

이번 연구는 근육량 감소와 신체활동 부족이 노인 천식 환자의 폐기능 감소와 관련이 있다는 사실을 대규모 지역 사회 노인 인구를 기반으로 처음 입증한 데 의의가 크다. 노인 천식 환자의 폐기능이 저하되었다면 근감소증을 동반하고 있지는 않은지 조기에 진단해보고 근육량과 신체활동을 지속적으로 관리할 필요성이 제기된다.

연구팀은 2008년부터 2011년까지 국민건강영양조사에 참여한 65세 이상 노인 중에서 천식 관련 질문에 응답했으며 근육량 및 신체활동 지표를 가지고 있는 4,116명의 데이터를 추출했다.

먼저 폐기능과 근육량의 상관관계를 알아보기 위해 천식 노인을 근육량을 기준으로 나눠 폐기능 지표를 비교했다. 그 결과 근감소증 없이 천식만 있는 그룹은 1초당 노력성 호기량(FEV1)이 60% 미만인 경우가 9.07%인데 비해 근감소증과 천식을 함께 가진 그룹은 42.88%로 약 5배 높았다.

1초당 노력성 호기량은 숨을 최대한 들이마셨다가 강하게 내실 때 처음 1초 동안 배출되는 공기량으로, 정상 예측치의 60% 미만이면 폐활량이 매우 저하되어 있는 상태를 의미한다.

1초율(FEV1/FVC ratio)이 0.7 미만에 해당하는 비율도 천식 그룹은 44.51%인 반면 근감소증을 동반한 천식 그룹은 83.72%로 약 2배 높았다. 1초율은 숨을 최대한 내실 때 나오는 총 공기량(FVC) 중에서 처음 1초 동안 배출되는 공기량(FEV1)의 비율을 뜻한다. 0.7 미만일 경우 기도 폐쇄가 심각한 수준인 것으로 판단한다.

한편 천식 그룹을 신체활동량에 따라 구분한 후 폐기능 지표를 분석했더니 신체활동이 많은 그룹에서는 1초당 노

력성 호기량이 60% 미만인 경우가 16.73%로 나타났다. 그에 비해 신체활동이 보통인 그룹은 22.21%, 신체활동이 적은 그룹은 23.53%로 신체활동이 적을수록 폐활량이 심각하게 저하된 경우가 많았다.

1초율이 0.7 미만인 비율도 신체활동이 많은 그룹에서 41.45%, 신체활동이 보통인 그룹 66.04%, 신체활동이 적은 그룹 67.14%로 활동량이 줄어들수록 기도 폐쇄를 많이 겪는 것으로 나타났다.

연구책임자인 김태범 서울아산병원 알레르기내과 교수는 “이번 연구는 실제 지역사회에 거주하는 65세 이상 대규모 노인 인구에 기반해 근감소증과 천식 사이의 연관성을 밝힌 점에서 의미가 있다. 향후 후속연구를 통해 인과관계를 추가로 확인해 볼 필요가 있다”고 말했다.

장일영 서울아산병원 노년내과 교수는 “노인 천식 환자의 근감소를 막기 위해서는 신체에 무리가 가지 않는 범위에서 가벼운 체조, 걷기 등의 운동을 꾸준히 하고 단백질 섭취를 병행할 것을 권장한다”고 말했다.

이번 연구결과는 천식 분야 국제 학술지인 ‘천식 학회지(Journal of Asthma)’ 최신호에 게재됐다.

만성 폐쇄성 폐질환, 적정 체중 이하로 살 빠지면 위험 경고 국내 연구팀 코호트 분석 결과 만성기침·가래 있을 때 체중감소시 병 악화



박혜운 교수



신선혜 교수



김우진 교수



유광하 교수

삼성서울병원 호흡기내과(박혜운·신선혜 교수 연구팀), 강원대병원 호흡기내과(김우진 교수·의생명연구소 권성옥 박사 연구팀)과 건국대병원 유광하 교수 등 공동연구팀은 한국 COPD 코호트(KOCOSS)를 분석한 결과 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자라면 적정 체중 이하로 살이 빠지지 않도록 주의해야 한다는 연구결과를 지난 4월 발표했다. 이번 연구는 국제학술지인 ‘호흡기연구(RESPIRATORY RESEARCH)’에 게재된 바 있다.

COPD는 흡연을 비롯한 유해한 입자나 가스 흡입으로 인해, 기관지와 폐실질의 비정상적인 염증반응이 일어나 정상 노화에 비해 폐 기능이 더 빨리 감소하는 질환이다. 우리나라 65세 이상 남성 2명 중 1명 꼴로 앓고 있는 것으로 알려져 있다.

연구팀은 2012년부터 2016년 사이 COPD 코호트에 등록된 환자 1,264명을 대상으로 만성 기관지염 및 신체

질량지수(BMI)가 COPD에 미치는 영향을 연구했다.

환자들의 평균 나이는 69.1세로 대다수가 남성 환자(1,150명, 91%)였으며, 대부분 COPD 코호트 등록 당시 담배를 피우고 있거나(26%), 과거에 담배를 피웠던 환자(65%)였다.

전체 COPD 환자의 약 3분의 1(451명, 36%)은 만성 기관지염 증상을 가지고 있었는데, 만성 기관지염은 기침과 가래가 최근 2년간 적어도 석 달 이상 지속될 때를 말한다.

연구팀은 COPD의 악화 위험인자인 만성 기관지염 증상과 비만을 가르는 경계인 체질량지수(BMI) 25(kg/m²)를 기준으로 만성 기관지염 동반 여부, 비만 여부에 따라 환자 유형을 4가지로 나눴다.

COPD는 환자가 안정적인 상태를 유지하는가 싶다가도 호흡곤란 등 갑작스레 병이 악화되는 게 특징이다. 게다가 폐 질환의 특성상 한 번 병세가 깊어지면 증상이 누그러지더라도 다시 반복적으로 악화할 가능성이 높고, 증상 또한 이전보다 더욱 심해진다. COPD 진단 이후 철저한 관리가 필요한 이유다.

연구팀에 따르면 COPD 악화가 가장 빈번했던 환자는 BMI 25 미만이면서 만성 기관지염을 동반한 환자였다. 해당 환자 353명 중 184명에서 1년 이내 급성 악화가 관찰됐다. 1000인년으로 환산시 763명꼴로 가장 많았다.

이어 만성기관지염은 없지만 BMI가 25미만인 환자가 1000인년 기준 572명으로 발병이 잦았고, 만성 기관지염은 있지만 BMI 25 이상인 환자가 1000인년 기준 526명으로 뒤따랐다. 만성기관지염도 없고 BMI도 25 이상인 환자는 1000인년 기준 402명으로 나머지 유형과 비교해 가장 낮았다.

이를 토대로 COPD 악화의 상대적 발생 비율을 보면 만성 기관지염이 없다면 BMI 기준으로 25 이상인 환자보다 25 미만인 환자의 발생비가 21% 더 높았다. 만성 기관지염이 있는 환자라면 BMI 25 미만일 때 발생비는 41%까지 뛰었다. COPD 환자 중 만성 기관지염을 달고 사는 환자라면 체중이 낮은 환자가 병을 관리하는 데 불리하다는 의미다.

이러한 차이가 나온 데 대해 BMI가 낮을수록 BMI가 높은 환자들보다 근육량이나 영양 상태가 불량하였을 가능성이 높고, COPD를 악화시키는 폐기종의 정도가 더 심한 경향을 보이는 데다 체중이 낮은 탓에 COPD 악화 예방을 위한 치료제 선택에 제한이 많은 것도 이유로 꼽혔다.

그렇다고 무작정 살을 찌우는 게 COPD 치료에 도움이 된다는 뜻은 아니라고 연구팀은 강조했다. 적정 체중을 유지하도록 노력하고, 호흡 재활 프로그램 등을 통해 꾸준히 운동을 병행하는 것이 치료에 도움이 된다고 덧붙였다.

이번 연구를 주도한 박혜운 교수는 “여느 질환처럼 만성 폐쇄성 폐질환도 잘 먹고 운동도 열심히 해야 병의 악화를 막을 수 있다”면서 “특히 평소 기관지염이 잦은 환자라면 살이 빠지지 않도록 주의하면서 적극적으로 관리해야 한다”고 말했다.

천식-COPD 중복 질환 악화 위험 인종간 차이 확인

서울성모병원 호흡기내과 이진국 교수팀 미국 및 국내 3,992명 대상 연구

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과 이진국 교수, 조용숙 교수 연구팀은 진단 및 치료 기준이 정립되어 있지 않은 천식-만성 폐쇄성 폐질환 중복(Asthma-COPD overlap, ACO) 환자군을 대상으로 동일한 진단 기준을 적용한 결과 인종과 상관없이 비슷한 유병률을 보이며, ACO 환자군은 COPD 단독 환자군에 비해 높은 악화 위험이 있다는 연구결과를 확인했다고 발표했다.

연구결과는 국제학술지 'Frontiers in Medicine' 최근호에 게재됐다.

이진국 교수팀은 과거 연구를 통해 ACO 환자군에서 흡입스테로이드의 사용이 악화 위험을 줄여주는 것으로 보고하기도 했으나 아직까지 ACO 환자군에 대해서는 단일화된 진단 기준이 존재하지 않아 연구에 따라 유병률 및 특징, 예후가 서로 상이하게 보고되고 있다. 젊었을 때 천식이 있었던 환자가 흡연을 지속하게 되면 만성 폐쇄성 폐질환이 발병하게 된다. 이 경우 환자는 두 가지 질환의 특징을 동시에 가지게 되며, 이를 천식-만성 폐쇄성 폐질환 중복(Asthma COPD overlap - ACO)이라고 지칭한다.

연구팀은 국내 및 미국의 COPD 코호트(3,992명)를 통해 각 코호트에서 1,568명(아시아인, Asian)과 2,424명(비 히스패닉계 백인, non-hispanic White 1,901명, 아프리카계 미국인, African American 523명)을 대상으로 기관지 확장제 흡입 후 폐기능이 15% 및 400ml 이상으로 증가하거나, 말초 혈액 호산구가 300/ μ l 이상인 경우를 ACO로 정의했다.

ACO의 유병률은 17.4%~23.8%(아프리카계 미국인 17.4%, 비 히스패닉계 백인 21.4%, 아시아인 23.8%)로 확인되었으며, 1년간 추적한 결과 악화는 아시아인 48.4%, 비 히스패닉계 백인 28.2%, 아프리카계 미국인 22%에서 발생했다.

같은 인종 내 ACO 환자군과 ACO가 아닌 COPD 환자군 사이의 악화 위험을 비교했을 때 아시아인과 비 히스패닉계 백인 ACO 환자군에서 COPD 단독 환자군에 비해 악화 위험이 유의하게 높았다. 또한 흡입 스테로이드를 사용한 경우 전체 ACO 환자군에서 악화 위험을 유의하게 감소시키는 것으로 확인됐다.

천식과 만성 폐쇄성 폐질환은 가장 흔하면서도 중요한 호흡기 질환이다. 국내 만성 폐쇄성 폐질환 유병률은 40세 이상 성인의 13%로 알려져 있으며, 한번 발생하면 오랜기간 심한 호흡곤란에 시달리고 사망률도 높다. 더구나 환자 대부분 흡연을 하고 있어 폐암의 발생 빈도가 일반인에 비해 3배 가량 높으며, 호흡 곤란으로 인한 우울증, 불안장애 및 수면장애 발생률도 일반인에 비해 3~10배 높은 것으로 알려져 있다.

이진국 교수는 “그동안 학계에서는 ACO 진단 및 치료 기준이 정립돼 있지 않아 전문가마다 의견이 엇갈려 왔으며, 흡입스테로이드 치료의 역할에 대해서도 임상적 근거가 부족한 실정”이라고 밝히며, “국내외 대규모 코호트를 대상으로 한 이번 연구 결과를 통해 동일한 진단 기준을 따를 경우 ACO의 유병률은 인종에 상관없이 비슷하며, ACO 가능성이 높은 환자군에서 흡입 스테로이드를 포함하는 치료가 악화 위험을 감소시킬 수 있음을 밝혔다는데 의의가 있다”고 말했다.

천식 적정성 평가 “환자 57.6% 폐기능검사 건너뛰어” 심평원, ‘2020년 천식 적정성 평가 결과’ 분석 발표

건강보험심사평가원(원장 김선민)이 진행한 2020년 천식 적정성 평가 결과 폐기능검사 시행률은 꾸준히 증가하고 있으나 평가 대상 환자 중 42.4%만 검사를 받아 여전히 낮은 수준인 것으로 조사됐다. <2022년 5월 2일 건강보험심사평가원 발표>

대한결핵 및 호흡기학회의 천식 진료지침에는 천식 악화의 조기 발견 및 약제 조절 등 질환 관리를 위해 최소 1년에 한 번 이상 폐기능검사를 받아야 한다고 안내하고 있다.

심평원 분석 결과 연령별로는 70대의 폐기능검사 시행률이 48.5%로 가장 높고, 90대 이상이 27.6%로 가장 낮았다.

성별로는 여성 40.9%, 남성 44.2%로 전 연령에서 여성이 남성보다 폐기능검사 시행률이 낮게 나타났다.

흡입 스테로이드(ICS) 처방 환자비율도 55.9%로 낮아 검사와 처방 지표 모두 낮은 결과를 보였다.

아울러 폐기능검사 장비를 보유한 기관이 보유하지 않은 기관보다 모든 평가 지표에서 좋은 결과를 보였다.

천식은 외래에서 효과적으로 진료가 이뤄질 경우 질병의 악화와 입원을 예방할 수 있는 만성 호흡기 질환이다.

2019년 우리나라 천식의 19세 이상 유병률은 3.2%, 65세 이상은 5.0%로 나이가 들수록 높게 나타났고, 천식 입원율의 경우 인구 10만명당 65명으로 OECD 평균 34.4명에 비해 높게 나타났다.

국민건강통계에서 추정하는 천식 유병률에 비해 진료받는 환자수는 적게 나타나고 있어 천식 조기진단을 위한 폐기능검사 시행이 더욱 중요하다.

심평원 김양중(천식 분과위원장) 위원은 “호흡기능검사(폐기능검사) 중에는 간편하게 받을 수 있는 종류도 있다”며 “천식 의심환자는 물론이고 치료를 받고 있는 환자도 적어도 1년에 한 번씩은 호흡기능검사를 받도록 권장하고 있다”고 설명했다.

알부테롤·부데소나이드 복합제 천식 악화 27% ↓ 아스트라제네카, 고정용량 복합제 ‘PT027’ 임상 3상 결과

아스트라제네카사는 개발이 진행 중인 복합제 ‘PT027’이 천식 환자들의 증상 악화 위험성을 낮추는 데 괄목할 만한 효과를 나타낸 것으로 입증됐다고 2022년 5월 15일 발표했다.

중등도에서 중증에 이르는 천식 환자들을 위한 응급요법제로 필요할 때마다 ‘PT027’을 복용토록 하면서 진행된 임상 3상 ‘MANDALA 시험’에서 증상 악화 위험성이 통계적으로 괄목할 만하게 감소한 것으로 입증됐다는 것이다.

‘PT027’은 흡입용 코르티코스테로이드제(ICS)의 일종인 부데소나이드와 속효성 베타2-길항제(SABA)의 일

종인 알부테롤로 구성된 고정용량 복합제이다.

미국에서 동종계열 최초의 흡입용 알부테롤+부테소나이드 고정용량 복합 응급요법제에 자리매김할 수 있게 될 것이라는 기대감에 무게를 실게 하고 있다.

‘PT027’은 아스트라제네카社가 영국 제약기업 아빌리온社(Avillion)와 공동으로 개발을 진행하고 있다.

전 세계적으로 천식발작은 매년 1억7,600만건 이상이 발생하는 것으로 추정되고 있다.

아스트라제네카 측에 따르면 ‘PT027’(알부테롤 180 μ g+부테소나이드 160 μ g)을 성인 및 청소년 환자들에게 복용토록 하면서 알부테롤을 복용한 대조그룹과 비교한 결과 증상 악화 위험성이 27% 감소한 것으로 분석됐다.

‘MANDALA 시험’에서 피험자들은 무작위 분류를 거쳐 ‘PT027’ 또는 알부테롤을 응급요법제로 복용했다.

이 시험의 피험자들은 통상적으로 처방되는 유지요법 흡입용 코르티코스테로이드를 복용하면서 추가로 증상 조절용 약물을 병용하거나 병용하지 않는 환자들로 층원됐다.

시험에서 이차적 목표를 적용한 결과를 보면 ‘PT027’을 복용한 환자그룹은 연평균 총 전신용 코르티코스테로이드 노출량이 33% 감소한 것으로 나타났으며, 연간 중증 악화를 또한 24% 낮게 나타난 것으로 집계됐다.

또한 ‘PT027’을 24주 동안 복용한 환자그룹은 알부테롤 대조그룹에 비해 수치상으로 증상 조절 개선 뿐 아니라 삶의 질 향상이 관찰됐다.

부작용의 경우 두 그룹에서 대동소이하게 나타난 가운데 개별약물들의 알려진 안전성 프로파일과 궤를 같이했다.

가장 빈도높게 수반된 부작용들로는 비인두염과 두통이 관찰됐다.

미국 알러지천식면역학회(ACAAI)의 전임회장을 역임한 캘리포니아주 새크라멘토 소재 캐피털 알러지·호흡기 질환센터의 브래들리 E. 치프스 의학이사는 “임상 3상 ‘MANDALA 시험’에서 알부테롤과 부테소나이드의 새로운 고정용량 복합제인 ‘PT027’을 필요할 때마다 복용토록 한 결과 알부테롤 단독요법에 비해 중증 악화 위험성을 감소시킬 수 있을 것으로 나타났다”면서 “이 같은 자료는 천식 환자들에게 항염증제를 필요할 때마다 복용토록 할 때의 효용성을 추가로 입증하면서 ‘PT027’이 현재의 응급치료 대안을 바꿔놓을 수 있을 가능성을 시사하는 것”이라는 말로 의의를 강조했다.

아스트라제네카社의 메네 팡갈로스 신약개발 담당부회장은 “천식 환자들이 증상의 중증도 또는 복약준수도와 무관하게 중증 악화 위험성이 높게 나타나고 있다”면서 “임상 3상 시험에서 도출된 결과를 보면 알부테롤 및 부테소나이드 복합 응급 흡입제인 ‘PT027’이 현재 사용 중인 다른 유지요법제들보다 우수한 천식발작 예방용 동종계열 최초 치료대안으로 나타내는 임상적 효용성이 뒷받침된 것”이라고 설명했다.

한편 ‘MANDALA 시험’에서 ‘PT027’은 부테소나이드의 용량을 80 μ g으로 낮춰 성인, 청소년 및 4~11세 연령대 소아 환자들에게 사용했을 때도 증상 악화 위험성이 알부테롤 대조그룹에 비해 17% 통계적으로 괄목할 만하게 감소한 것으로 입증됐다.

‘MANDALA 시험’에서 확보된 결과는 의학 학술지 ‘뉴 잉글랜드 저널 오브 메디슨’에 5월 15일 “알부테롤-부테소나이드 고정용량 복합제 응급 흡입제가 천식에 나타난 효과” 제목으로 게재됐다.

아울러 같은 달 13~18일 미국 캘리포니아주 샌프란시스코에서 열린 미국 흉부학회(ATS) 국제 학술회의에서 발표했다.

이번 학술회의에서는 임상 3상 ‘DENALI 시험’에서 도출된 결과 또한 공개됐다.

시험에서 ‘PT027’은 경도에서 중등도에 이르는 12세 이상 천식 환자들을 대상으로 초당 노력성 호기량(FEV1) 지표를 적용해 평가했을 때 알부테롤, 부테소나이드 또는 플라시보를 복용한 대조그룹에 비해 통계적으로 괄목할

만한 폐 기능의 개선이 입증됐다.

‘PT027’과 알부테롤은 약효 발현과 효능 지속기간 등이 유사하게 나타났다.

‘DENALL 시험’에서 ‘PT027’의 안전성 및 내약성은 개별약물들의 알려진 프로필과 대동소이했다.

신약 후보물질 ‘만성 폐쇄성 폐질환·천식 치료’ 美 특허 출원 지엔티파마, 차세대 염증·통증 치료제 ‘플루살라진’ COPD 및 천식제

신약개발 기업 지엔티파마(대표 광병주)는 차세대 염증 및 통증질환 치료제로 개발 중인 ‘플루살라진’에 대한 우선권 특허를 지난해 말 미국특허청에 출원했다. 이번 특허는 플루살라진이 ‘만성 폐쇄성 폐질환(COPD)’과 ‘천식’ 모델에서 탁월한 약효가 검증됨에 따라 출원했다.

COPD와 천식은 난치성 질환으로, 폐 염증과 조직 손상을 막을 근본적인 치료제 개발이 시급한 상황이다. 특히 ‘COPD’는 담배 연기, 직업적 유해가스 노출, 폐 감염 등으로 인해 기관지와 폐 실질에 만성적인 염증이 발생해 기도가 좁아지고 폐가 파괴되는 질환이다.


현재 코르티코스테로이드 등의 소염제, 베타-2 작용제와 항콜린제 등의 기관지 확장제가 기침과 호흡곤란 등에 사용되고 있지만 증상을 완화하는 데 그칠 뿐이다.

‘플루살라진’은 지엔티파마에서 차세대 염증 및 통증 치료제로 개발 중인 신약후보 물질이다.

지엔티파마 원소정 박사 연구팀은 장기 흡연에 노출된 쥐의 폐에서 △기관지 점막 상피세포 괴사 △기관지 폐포 세척액 염증세포 증가 △폐포 주머니와 공간 팽창 △TNF- α 와 같은 염증 사이토카인 발현 증가 등의 증상이 플루살라진 경구 투여에 의해 유의적으로 확연하게 줄어든다는 사실을 확인했다.

아울러 플루살라진의 폐 조직 보호와 염증 억제 효과는 오브알부민에 의해 유도되는 천식 생쥐모델에서도 검증됐다.

지엔티파마 광병주 대표이사(연세대학교 생명과학부 겸임교수)는 “플루살라진은 기존 비스테로이드 소염제의 부작용을 획기적으로 개선한 소염작용과 조직보호작용을 보유한 차세대 염증질환 신약후보 물질이다. 세계 인구의 약 10% 정도가 앓는 것으로 추정되는 COPD와 천식 치료를 위한 특허를 출원하게 돼 기쁘다”라며 “취와 개를 대상으로 수행한 비임상시험에서 플루살라진의 탁월한 안전성이 확보됐기 때문에 추후 임상 1상을 개시할 예정”이라고 밝혔다.

한편 지엔티파마는 다중표적 뇌신경세포 보호 약물인 넬로넨다즈를 개발해 심정지 환자와 급성 뇌졸중 환자를 대상으로 임상 2상과 임상 3상을 각각 진행 중이다. 회사 관계자는 “COPD 환자를 대상으로 임상시험을 개시하면 지엔티파마는 전 세계 사망의 원인이 되는 3대 질환 치료제 개발을 선도하게 된다”라고 언급했다. 

<자료정리 : 의약정보DI 편집실>

임상 DATA

트렐리지 엘립타(GSK)

1. 약동학적 정보

플루티카손 푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤에 대한 모집단 약동학 분석은 3개의 제 3상 임상연구를 통합분석하여 만성 폐쇄성 폐질환 시험대상자 821명에 대해 수행되었다. 한 개의 흡입제(3제 복합요법)에서 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤을 투여했을 때 플루티카손 푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤 전신 약물수치(정상상태 C_{max} 및 AUC)는 플루티카손푸로에이트/빌란테롤과 유메클리디늄을 두 개의 흡입제로 투여하거나, 2제 복합요법(플루티카손 푸로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤) 뿐 아니라 개별 단일 흡입제(플루티카손 푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤)에서 관찰된 것과 동일한 범위 이내에 있었다.

① 흡수

건강한 시험대상자에게 플루티카손 푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤을 흡입 투여했을 때 플루티카손 푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤의 C_{max}는 각각 15분, 5분, 7분째에 나타났다. 흡입된 플루티카손 푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤의 절대 생체이용률은 15.2%, 13%, 27%로, 폐로 전달된 용량의 흡입부분의 흡수에 의한 것이었고 경구 흡수로 인한 것은 무시할 만하였다. 흡입용 플루티카손푸로에이트/빌란테롤을 반복투여했을 때는 6일 내에 정상상태에 도달하였고 1.6배까지의 축적이 나타났다. 흡입용 유메클리디늄을 반복투여 했을 때는 7~10일 내에 정상상태에 도달하였고 1.5~2배까지의 축적이 나타났다. 흡입용 유메클리디늄/빌란테롤을 반복투여했을 때는 6일 내에 정상상태에 도달하였고 1.5배까지의 축적이 나타났다.

② 분포

건강한 시험대상자에게 플루티카손 푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤을 정맥 내 투여했을 때 정상상태에서의 평균 분포용적은 661 L, 86 L, 165 L였다. 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤의 사람 혈장에서의 in vitro 혈장 단백질결합은 각각 평균 99.6% 초과, 89%, 94%였다.

③ 대사

In vitro 연구에서 플루티카손 푸로에이트와 빌란테롤은 주로 시토크롬 P450 3A4 (CYP3A4)에 의해 대사되며 P-gp 수송체의 기질인 것으로 나타났다. 플루티카손 푸로에이트의 1차 대사경로는 S-플루오로메틸 카보티오에이트(S-fluoromethyl carbothioate)가 코르티코스테로이드 활

성이 유의적으로 감소된 대사체로 가수분해되는 것이다. 빌란테롤의 1차 대사경로는 O-탈알킬화로, 그 결과 베타1- 및 베타2-효능약 활성이 유의적으로 감소된 일련의 대사체가 생성된다. In vitro 연구에서 유메클리리늄은 주로 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6)에 의해 대사되며 P-gp 수송체의 기질인 것으로 나타났다. 유메클리리늄의 1차 대사경로는 산화(수산화, O-탈알킬화)에 이은 포합(글루쿠로나이드화 등)으로, 그 결과 약리활성이 감소되거나 약리활성이 확립되지 않은 일련의 대사체가 생성된다. 대사체의 전신노출량은 낮다.

④ 배설

플루티카손 푸로에이트/빌란테롤을 흡입투여 후 플루티카손 푸로에이트의 걸보기 혈장 제거 반감기는 평균 24시간이었다. 플루티카손 푸로에이트의 경구투여 후 주로 대사에 의해 제거되었고 대사체는 거의 전적으로 대변을 통해 배설되었으며 뇨에서 제거된 회수 방사능 표지된 투여량은 1% 미만이었다.

유메클리리늄을 10일간 흡입 투여했을 때의 혈장 제거 반감기는 평균 19시간이었고, 정상상태에서 약물의 3~4%가 변화되지 않은 상태로 소변 중에 배설되었다. 경구 투여했을 때 방사능 표지된 투여량의 92%가 대변을 통해 일차적으로 배설되었다. 경구 투여된 용량의 1% 미만(회수된 방사능의 1%)이 소변으로 배설되어, 경구투여 시의 흡수는 무시할 만한 것으로 나타났다.

빌란테롤을 10일간 흡입 투여했을 때의 혈장 제거 반감기는 평균 11시간이었다. 방사능 표지된 빌란테롤을 경구투여 했을 때는 방사능 표지량의 70%가 소변으로 배설되고 30%가 대변으로 배설되었다. 빌란테롤의 1차 제거는 대사에 의한 것으로, 뒤이어 소변 및 대변으로 대사체가 배설된다.

2. 임상시험 정보

① CTT116853

시험대상자 하위군에서 52주까지 연장한 24주간의 활성약물 대조 연구(CTT116853)에서 이 약(100/62.5/25 μ g)을 만성 폐쇄성 폐질환 임상진단을 받은 환자에게 1일 1회 투여했을 때의 유효성을 평가하였다.

시험대상자는 연구 참여 전에 적어도 3개월 간 만성 폐쇄성 폐질환 치료를 받았고, 만성 폐쇄성 폐질환 평가(CAT) 점수가 10점 이상이어야 했다. 평균 연령은 63.9세였고, 시험대상자의 50% 이상이 65세 이상이었다. 스크리닝 시 기관지 확장제 사용 후 평균 FEV1은 예측치의 45%였고, 환자의 65%는 전년도에 중등도 및 중증의 악화 이력이 있는 것으로 보고되었다. 연구 참여 전에 사용된 만성 폐쇄성 폐질환 치료제는 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-효능약 (29%), 흡입용 코르티코스테로이드, 지속성 무스카린 수용체 길항제와 지속성 베타2-효능약 (28%), 지속성 무스카린 수용체 길항제와 지속성 베타2-효능약 (10%), 지속성 무스카린 수용체 길항제 (9%)가 있었다. 이 환자들은 다른 만성 폐쇄성 폐질환 치료제(예를 들어, 점액분해제 또는 류코트리엔 수용체 길항제)도 사용할 수 있었다.

이 약(100/62.5/25 μ g)을 1일 1회 투여했을 때 폐기능 (제 24주에서 최저 FEV1의 기준치 대비 변

화량으로 정의; 공동 1차 평가변수)에서 부데소니드/포르모테롤 400 /12 μ g를 1일 2회 투여한 경우에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다. 이 약의 기관지 확장 효과는 치료 첫 날에 뚜렷하였고 24주간의 치료기에 걸쳐 유지되었다 (FEV1의 기준치로부터의 변화는 1일차에 90~222 mL였고 24주차에 160~339 mL였다).

이 약은 St George 호흡기 설문 (SGRQ) 총점 (공동 1차 평가변수), SGRQ 반응자 분석, 만성 폐쇄성 폐질환 평가 (CAT) 점수, CAT 반응자 분석, 만성 폐쇄성 폐질환에서의 호흡증상 평가 (E-RS: COPD, 제 21~24주에 걸친 하위척도 점수), 제 24주에서 이행 호흡곤란 지수 (TDI) 국소점수를 사용한 호흡곤란, 제 1~24주에 걸친 1일 당 구제약물 평균 사용횟수로 측정된 구제약물 사용여부를 통해 평가한 건강관련 삶의 질 (HRQoL)에 있어 제 24주에 부데소니드/포르모테롤에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

이 약은 중등도 및 중증 악화의 연간 비율(즉, 항생제 또는 코르티코스테로이드를 사용한 치료나 입원을 요하는 경우; 제 24주까지의 결과로부터 외삽)에 있어 부데소니드/포르모테롤에 비해 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다. 이 약으로 인해 중등도 및 중증 악화 (즉, 항생제 또는 코르티코스테로이드를 사용한 치료나 입원을 요하는 경우) 위험이 부데소니드/포르모테롤에 비해 감소된 것으로 관찰되

표1. 폐기능, 건강관련 삶의 질(HRQoL)과 24주까지의 증상(CTT116853 연구, ITT 군)

CTT116853 연구	이 약 (플루티카손 푸로에이트/유메클리리 눔/빌란테롤 100/62.5/25 μ g) 1일 1회 (n=911)	부데소니드/ 포르모테롤 400/12 μ g 1일 2회 (n=899)	부데소니드/포르모테롤과 비교	
			치료 차이 (95% CI) p 값	치료 비율 (95% CI) p 값
24주에서 최저 FEV1의 기준치 대비 최소제곱 평균 변화량(공동 1차 평가변수) (표준오차)	0.142 (0.0083)	-0.029 (0.0085)	0.171 (0.148, 0.194) p<0.001	-
24주에서 SGRQ 총점의 기준치 대비 최소제곱 평균 변화량 (공동 1차 평가변수) (표준오차)	-6.6 (0.45)	-4.3 (0.46)	-2.2 (-3.5, -1.0) p<0.001	-
24주에서 SGRQ 총점에 따른 반응자(기준치로 부터 4단위 이상 감소) (%)	50%	41%	-	1.41 _a (1.16, 1.70) p<0.001
중등도 및 중증의 만성 폐쇄성 폐질환 악화 연간 비율(24주까지의 결과로부터 외삽)	0.22	0.34	-	0.65 _b (0.49, 0.86) p=0.002
24주까지의 중등도 및 중증의 만성 폐쇄성 폐질 환 악화 발생율(%)	10%	14%	-	0.67 _c (0.52, 0.88) p=0.004
E-RS: 21~24주간의 만성 폐쇄성 폐질환 총점 의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량 (표준오차)	-2.31 (0.157)	-0.96 (0.160)	-1.35 (-1.79, -0.91) p<0.001	-
21~24주간의 E-RS: 만성 폐쇄성 폐질환 총점에 따른 반응자(기준치로부터 2단위 이상 감소) (%)	47%	37%	-	1.59 _a (1.30, 1.94) p<0.001
24주에서 TDI 국소 점수, 최소제곱평균 (표준오차)	2.29 (0.096)	1.72 (0.099)	0.57 (0.30, 0.84) p<0.001	-
24주에서 TDI 국소 점수에 따른 반응자(1단위 이상) (%)	61%	51%	-	1.61 _a (1.33, 1.95) p<0.001

CTT116853 연구	이 약 (플루티카손 푸로에이트/ 유메클리니움/빌란테롤 100/62.5/25 µg) 1일 1회 (n=911)	부데소니드/ 포르모테롤 400/12 µg 1일 2회 (n=899)	부데소니드/ 포르모테롤과 비교	
			치료 차이 (95% CI) p 값	치료 비율 (95% CI) p 값
1~24주에 걸쳐 1일 활동 점수 2에 해당하는 (평소보다 좀 더 활동 가능) 날의 백분율의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량 (표준오차)	0.0 (0.38)	-0.1 (0.39)	0.1 (-0.9, 1.1) p=0.817	-
1~24주에 걸친 1일 당 구급약물 평균 사용횟수의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량 (표준오차)	-0.1 (0.04)	0.1 (0.04)	-0.2 (-0.3, -0.1) p<0.001	-
24주에서 CAT 점수의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량 (표준오차)	-2.5 (0.18)	-1.6 (0.19)	-0.9 (-1.4, -0.4) p<0.001	-
24주에서 CAT 점수에 따른 반응자(기준치로부터 2단위 이상 감소) (%)	53%	45%	-	1.44 _a (1.19, 1.75) p<0.001

a 오즈비(Odds ratio), b 비율비(Rate ratio), c 위험비(Hazard ratio)

었다 (첫 번째 악화까지의 시간 분석결과를 기반으로 함).

하위 환자군 (n=430 이 중 눈가림, 이중위약 연장 시험군)에서 52주까지 나타난 폐기능, 건강관련 삶의 질 (HRQoL), 증상 결과는 제 24주까지의 결과와 일치하였다.

② CTT116855 (IMPACT)

이전 12개월 동안 중등도 및 중증의 악화 경험이 있는 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 고정 용량 복합제인 플루티카손 푸로에이트/빌란테롤(100/25µg) 및 유메클리니움/빌란테롤(62.5/25µg)을 대조약으로 한 52주간의 활성약물 대조 연구 (CTT116855)에서 이 약 1일 1회 투여의 장기간 유효성이 평가되었다(무작위 배정 2:2:1).

이 약을 투여 받은 환자에서 플루티카손 푸로에이트/빌란테롤 및 유메클리니움/빌란테롤과 비교했을

표 2. 주요 유효성 평가 변수

	이 약 (n=4,151)	플루티카손 푸로에이트/빌란테롤 (n=4,134)	유메클리니움/빌란테롤 (n=2,070)	이 약 vs 플루티카손 푸로에이트/빌란테롤	이 약 vs 유메클리니움/빌란테롤
중등도 및 중증 악화 비율					
연간 악화	0.91	1.07	1.21		
감소 비율 (%)				15%	25%
95% 신뢰구간				10, 20	19, 30
p-값				p<0.001	p<0.001
최초의 중등도 및 중증 악화 발생 시간					

	이 약 (n=4,151)	플루티카손 푸로에이트/빌란테롤 (n=4,134)	유메클리디늄/ 빌란테롤 (n=2,070)	이 약 vs 플루티카 손푸로에이트/ 빌란테롤	이 약 vs 유메클리디늄/ 빌란테롤
발생 환자 (%)	47%	49%	50%		
위험 감소 (%) 95% 신뢰구간 p-값				14.8% 9.3, 19.9 p<0.001	16.0% 9.4, 22.1 p<0.001
중증 악화의 비율					
연간 악화	0.13	0.15	0.19		
감소 비율 (%) 95% 신뢰구간 p-값				13% -1, 24 p=0.064	34% 22, 44 p<0.001
52주 최저 FEV1(L)					
기준치 대비 LS 평균 변화량 (SE)	0.094 (0.004)	-0.003 (0.004)	0.040 (0.006)		
치료 차이 95% 신뢰구간 p-값				0.097 0.085, 0.109 p<0.001	0.054 0.039, 0.069 p<0.001
52주 SGRQ 총점					
기준치 대비 LS 평균 변화량 (SE)	-5.5 (0.23)	-3.7 (0.24)	-3.7 (0.35)		
치료 차이 95% 신뢰구간 p-값				-1.8 -2.4, -1.1 p<0.001	-1.8 -2.6, -1.0 p<0.001
52주에서 SGRQ 총점에 따른 반응자					
반응자(%)	42%	34%	34%		
오즈비(Odds Ratio) 95% 신뢰구간 p-값				1.41 1.29, 1.55 p<0.001	1.41 1.26, 1.57 p<0.001

때 치료 중 중등도 및 중증 악화 연간 비율에서 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다.

이 약의 폐기능(기준치로부터 최저 FEV1의 변화)에 대한 효과는 52주간의 임상시험 기간 동안 모든 측정 시점에서 플루티카손 푸로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤과 비교하여 측정되었다.

베타2-작용약 구제약물 1일 평균 사용 횟수와 24시간 구제약물 미사용 기간의 백분율에서의 감소는 제 49~52주에 이 약을 투여한 환자에서 플루티카손 푸로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤에 비해 통계적으로 유의하였고, 이러한 차이는 52주 연구기간에 걸쳐 관찰되었다.

이 약을 투여한 환자에서는 제 49~52주에 만성 폐쇄성 폐질환 증상으로 인한 야간 기상이 환자에서

플루티카손 푸로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤에 비해 통계적으로 유의하게 많이 감소되었는데, 이러한 차이가 유메클리디늄/빌란테롤에서는 52주 연구기간에 걸쳐 관찰되었고 플루티카

표 3. 기타 유효성 평가 변수

	이약(플루티카손 푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤) (n=4,151)	플루티카손푸로에이트/빌란테롤 (n=4,134)	유메클리디늄/빌란테롤 (n=2,070)	이약(플루티카손 푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤) vs 플루티카손푸로에이트/빌란테롤	이약(플루티카손 푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤) vs 유메클리디늄/빌란테롤
제 49~52주 베타2-작용약 구제약물 1일 평균 사용 횟수					
기준치 대비 LS 평균 변화량 (SE)	0.16 (0.031)	0.44 (0.032)	0.46 (0.045)		
치료 차이 95% 신뢰구간 p-값				-0.28 -0.37, -0.19 p<0.001	-0.30 -0.41, -0.19 p<0.001
제 49~52주 24시간 구제약물 미사용 기간의 백분율					
기준치 대비 LS 평균 변화량 (SE)	-1.9 (0.61)	-7.1 (0.62)	-6.3 (0.89)		
치료 차이 95% 신뢰구간 p-값				5.2 3.5, 6.9 p<0.001	4.4 2.3, 6.5 p<0.001
제49~52주 만성 폐쇄성 폐질환 증상으로 인한 야간 기상					
기준치 대비 LS 평균 변화량 (SE)	-0.21 (0.012)	-0.16 (0.013)	-0.12 (0.018)		
치료 차이 95% 신뢰구간 p-값				-0.05 -0.08, -0.01 p=0.005	-0.10 -0.14, -0.05 p<0.001

손 푸로에이트/빌란테롤에서는 시점 대부분에서 관찰되었다.


이 약의 치료는 제 52주에 만성 폐쇄성 폐질환 평가검사 (CAT) 점수에서의 기준치 대비 변화에서 -2.0점의 임상적으로 의미있는 개선을 나타내었다. 차이는 플루티카손 푸로에이트/빌란테롤 (-0.5; 95% CI: -0.8, -0.2; p<0.001) 및 유메클리디늄/빌란테롤 (-0.4; 95% CI: -0.8, -0.1; p=0.021)과 비교했을 때 통계적으로 유의하였다. 제 52주의 CAT 반응자 비율 (기준치보다 2단위 이상 낮은 경우로 정의)은 이 약(42%)으로 치료한 환자에서 플루티카손 푸로에이트/빌란테롤 (37%; 오즈비 1.24; 95% CI: 1.14, 1.36; p<0.001) 및 유메클리디늄/빌란테롤 (36%; 오즈비 1.28; 95% CI: 1.15, 1.43; p<0.001)에 비해 통계적으로 유의하게 높았다.

제 52주의 이행 호흡곤란 지수 (TDI) 국소점수를 사용하여 측정된 호흡곤란은 하위군에서 측정하였

다 (10개국의 5,058명). 이 약(2,029명)으로 치료 시에 플루티카손 푸로에이트/빌란테롤 (2,014명)에 비해 통계적으로 유의한 개선이 나타났는데, LS 평균 TDI 국소점수는 각각 0.98 및 0.71이고 차이는 0.27 (95% CI: 0.04, 0.49; $p=0.020$)이었다. 이 약과 유메클리디늄/빌란테롤 (1,015명) 간에는 통계적으로 유의한 효과가 나타나지 않은 바, LS 평균 TDI 국소점수는 각각 0.98 및 0.89이고 차이는 0.09 (95% CI: -0.19, 0.37; $p=0.522$)이었다. TDI (1 단위 이상으로 정의됨)별 반응자의 비율은 제52주에 이 약(36%)에서 플루티카손 푸로에이트/빌란테롤 (29%; 오즈비 1.36; 95% CI: 1.19, 1.55; $p<0.001$) 및 유메클리디늄/빌란테롤 (30%; 오즈비 1.33; 95% CI: 1.13, 1.57; $p<0.001$)에 비해 통계적으로 유의하게 높았다.

③ 기타 유효성 임상시험

연구 200812는 12개월 이내에 중등도 또는 중증의 악화 경험이 있는 환자(N=1,055)를 대상으로 24주간 1일 1회 이 약을 1개의 흡입제로 또는 플루티카손 푸로에이트/빌란테롤(100/25 μ g)과 유메클리디늄(62.5 μ g)을 병용하여 각각의 흡입제로 투여하여 비교하였다. 이 연구에서 이 약은 활성 대조약물과 비교하여 24주에 기준치 대비 최저 FEV1의 개선에서 비열등성을 나타냈다. 사전에 명시된 비열등성 한계치는 50mL였다.

두 건의 12주 위약대조 연구 (200109 및 200110)에서는 만성 폐쇄성 폐질환 임상진단을 받은 40세 이상의 성인 환자(기관지 확장제 투여 후 평균 FEV1은 45%와 47%; mMRC 호흡곤란점수 2 이상)에게 플루티카손 푸로에이트/빌란테롤 (100/25 μ g)에 유메클리디늄을 추가하여 1일 1회 투여 시 1차 평가변수인 제 85일의 최저 FEV1에 있어 위약 및 플루티카손 푸로에이트/빌란테롤에 비해 통계적으로 유의하면서 임상적으로 의미 있게 개선되었다(연구 200109에서는 124 mL [95% CI: 93, 154, $p<0.001$], 연구 200110에서는 122 mL [95% CI: 91, 152, $p<0.001$]). 

<자료제공 : GSK>

SPECIAL REPORT / 신약개발 유망 바이오기업 시리즈

제약바이오 강국을 향한 끝없는 열정과 무한도전의 현장

시리즈를 시작하며

바이오의약품을 비롯한 바이오헬스케어 산업은 각국 정부가 앞다퉀 미래 성장동력으로 육성하고 있으며 고령화와 수명 연장 등으로 관련 시장이 꾸준한 성장세를 유지하고 있다. 특히 신종 코로나바이러스 감염증(코로나19) 대유행 이후 진단키트와 항바이러스제 등 바이오헬스케어 산업에 대한 관심은 더욱 커졌고 유망 기업과 신기술, 최신 바이오텍 트렌드에 대한 안팎의 관심은 더욱 고조되고 있다.

바이오산업은 각 기업이 갖춘 기술력과 보유 신약후보물질의 성공 가능성 등이 기업 가치를 결정하는 핵심 요인으로 신약개발과 같은 결과물이 나오기까지는 10년 이상의 시간과 수 천억원의 재원이 필요하다는 전제가 있지만, 우리나라의 경우 셀트리온 삼성바이오로직스 SK바이오사이언스 등 대기업이 제약바이오의 주축을 이룬 가운데 기업가치 1조원 이상의 스타트업인 차세대 유니콘 기업도 조만간 등장하게 될 것으로 예상되고 있다.

바이오의약품은 생물학적 제제, 유전자 재조합 의약품, 세포배양 의약품, 유전자 치료제를 포함하고 최근들어 면역항암제와 CAR-T 등 세포치료제, 마이크로바이옴 등으로 영역을 확대해 나가고 있다. 이에 본지는 국내 유망바이오기업에 관한 소개와 함께 이들 회사들이 추진하고 있는 신약개발 파이프라인과 임상시험 기술에 관한 주요정보를 소상하게 들여다보는 특별기획 시리즈를 시작한다. <편집자 주>



티움바이오 /

면역항암제·혈우병치료제·섬유증치료제 등 파이프라인 보유



김훈택 대표

회사 소개

티움바이오는 2016년 12월 SK케미칼의 ‘혁신 R&D Center’를 Spin-off해 설립됐다. 美 FDA 및 유럽 EMA 승인된 신약개발 성공 경험을 보유한 신약 창출 시스템에 기반을 두고, 다양한 신약 창출을 위한 연구를 지속하고 있다.

현재 면역항암제, 자궁내막증·자궁근종 치료제, 혈우병 치료제, 섬유증 치료제 등의 파이프라인을 보유하고 있다.

주력 파이프라인 면역항암제 ‘TU2218’은 TGF- β 뿐만 아니라 VEGFR-2까지 저해하는 Dual Targeting의 MoA(Mode of Action)을 가진 것으로 알려져 있다. 티움바이오는 TU2218이 약물의 중앙 침투율을 증가시켜 면역

세포의 중앙 사멸능력을 높이고, 또 VEGFR2 억제제를 통해 면역세포의 활성화와 중앙 신생혈관 생성을 억제한다는 입장이다.

지난 4월 미국 암연구학회(AACR)에서 공개한 데이터에 따르면 TU2218의 TME(중앙면역시스템)를 모사한 in vitro 실험 결과에서 TU2218은 기존 TGF- β 타겟의 ALK5 저해제 대비 적응면역, 선천면역, 공동자극 신호를 더 높게 활성화시킨다는 것이 확인됐다.

TU2218은 지난 2021년 FDA와 식품의약품안전처로부터 임상 1/2상 시험을 승인받아 단독투여(1a상) 임상이 진행되고 있다. 또한 병용투여 임상을 위해 지난 2월 BeiGene사의 Tislelizumab 무상지원 계약을 체결했고, 6월에는 MSD사의 키트루다(Pembrolizumab) 무상지원 계약도 체결했다. 올 하반기 해당 물질들과 병용임상이 진행될 예정이다.

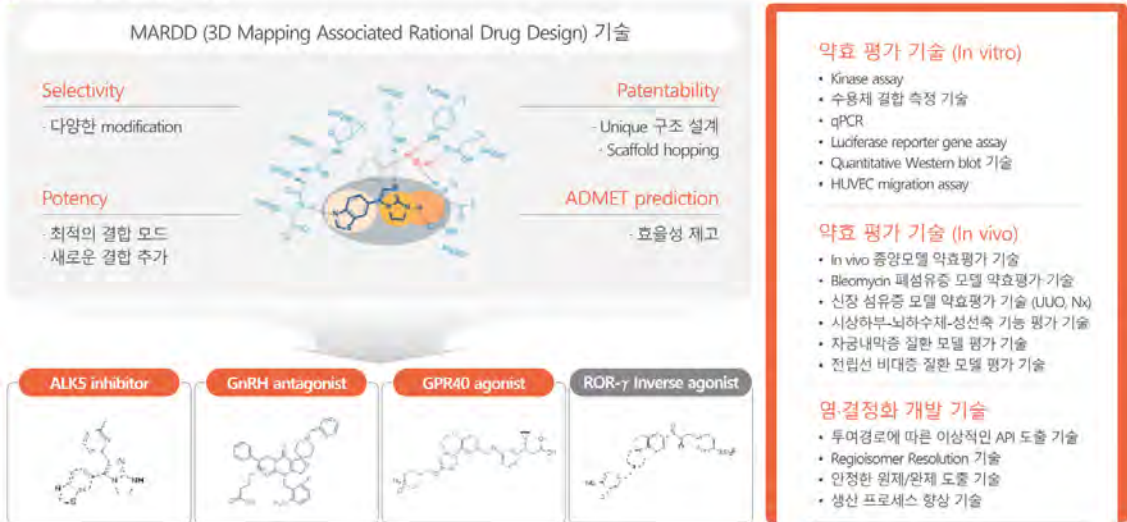
또한 ‘TU2670(자궁내막증 치료제)’은 유럽 5개국에서 임상 2a상 시험이 진행 중이다. 모집환자 총 80명 중 40명 이상의 환자가 등록됐고, 환자 20명에게 투약이 완료됐다.

혈우병 우회인자(Bypassing agent) 치료제인 ‘TU7710’은 AFSTYLA®(A형 혈우병 치료제) 개발 경험을 바탕으로 임상 1상 IND를 올 하반기에 신청할 예정이다. 이외에 A형 혈우병 및 B형 혈우병 치료제도 연구개발 중이다.

기술 소개

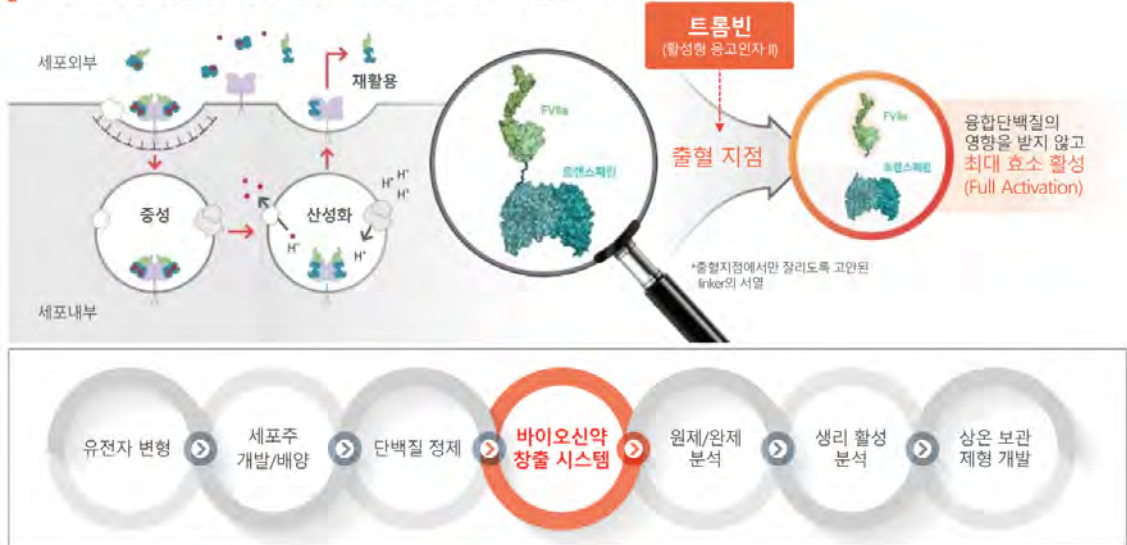
합성 신약 창출 시스템

유효물질 도출 기술



바이오 신약 창출 시스템

트랜스페린 융합을 통해 반감기를 증가시키는 플랫폼 기술



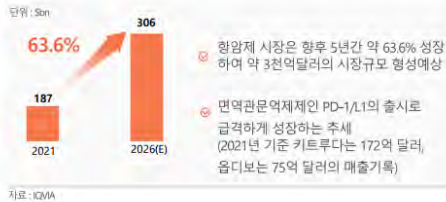
파이프라인 개발 현황

파이프라인		목표질환	2019	2020	2021	2022	2023
합성신약	NCE 403	자궁내막증	임상 1b상 유럽(獨)	임상 2a상 (유럽)		임상 2b상	
		자궁근종	2019년 대원제약 L/O <i>Daewon</i>		임상 2상 (국내)		
	NCE 401	면역항암제	전임상	임상 시료 생산	임상 1/2상 (미국, 국내)		
		특발성 폐섬유증 (PF)	2018년 글로벌 제약사 L/O <i>Chiesi</i>				
	NCE 406	TU5113 (정부과제)	NASH	전임상			
	NCX 001	신규	섬유증	Discovery		CMC / 전임상	
	NCX 002	신규	섬유증	Discovery		CMC / 전임상	
NCX 004	신규	섬유증	Discovery				
바이오신약	NBP 604	TU7710	혈우병 (우회인자)	CMC / 전임상	임상 시료 생산	임상 1상 (글로벌)	임상 2상
	NBP 611	TU7918	혈우병 (β형)	Discovery	CMC / 전임상	임상 시료 생산	임상 1상
	NBX 003	신규	혈우병	Discovery			
	NBX 004	신규	혈우병	Discovery			
글로벌 임상							

파이프라인 소개

TU2218(면역항암제)

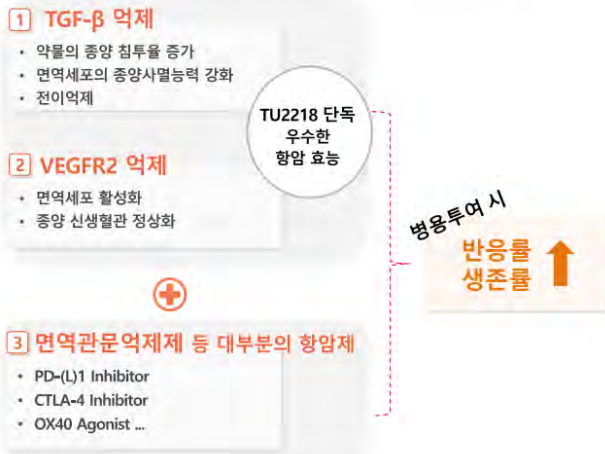
향후 5년 내 3천억달러의 항암제 시장규모 형성



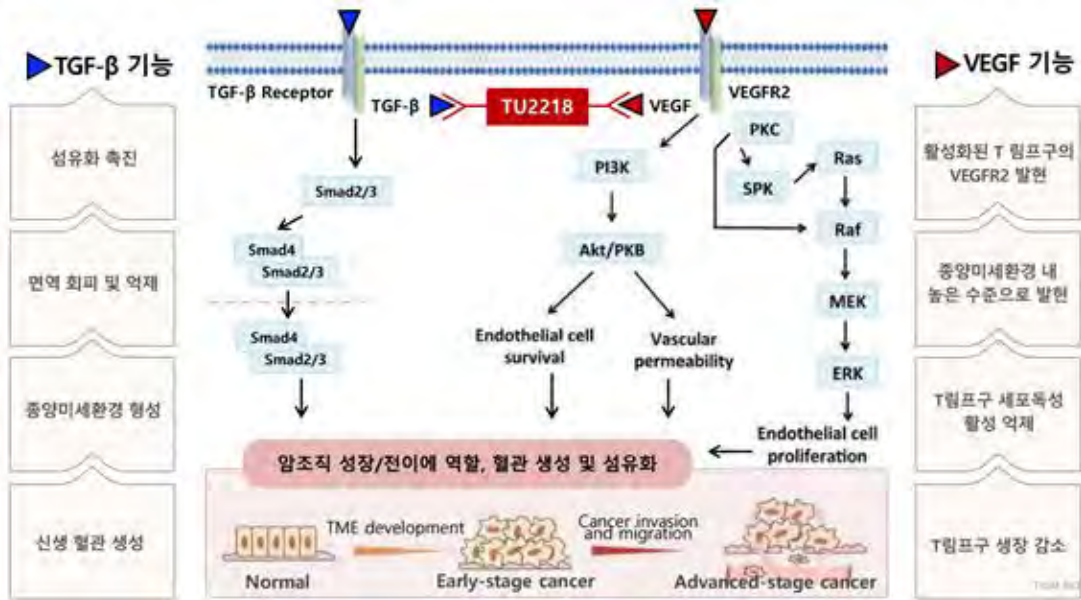
“면역항암제는 기존 항암제 대비 부작용이 낮고 생존율을 실질적으로 개선”

다만, 전체 반응률이 약 20%에 불과

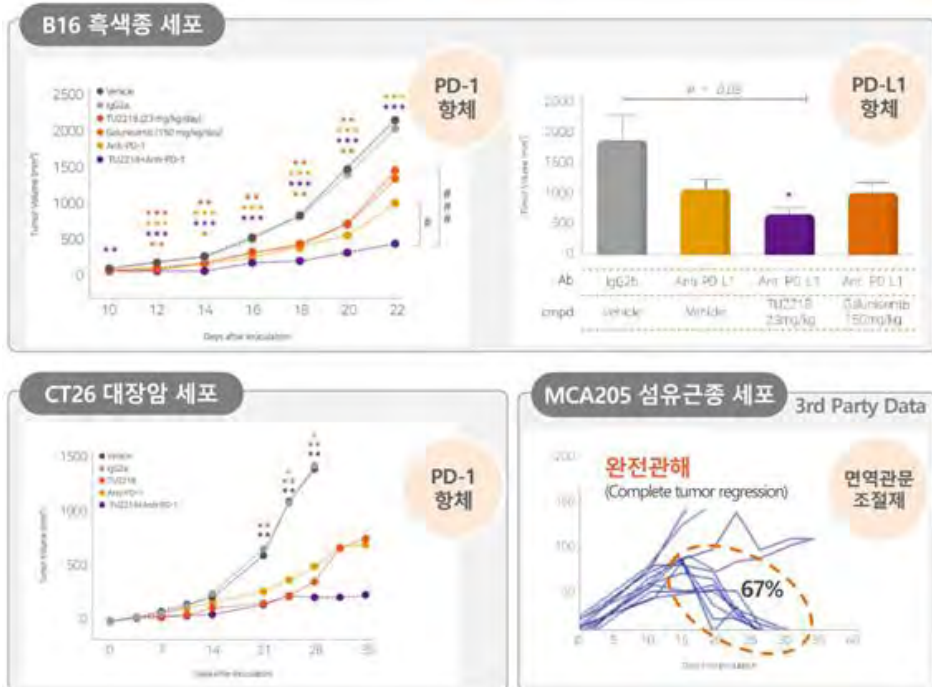
TGF-β와 VEGF 동시 저해를 통해 면역관문억제제의 Best 병용 파트너 기대



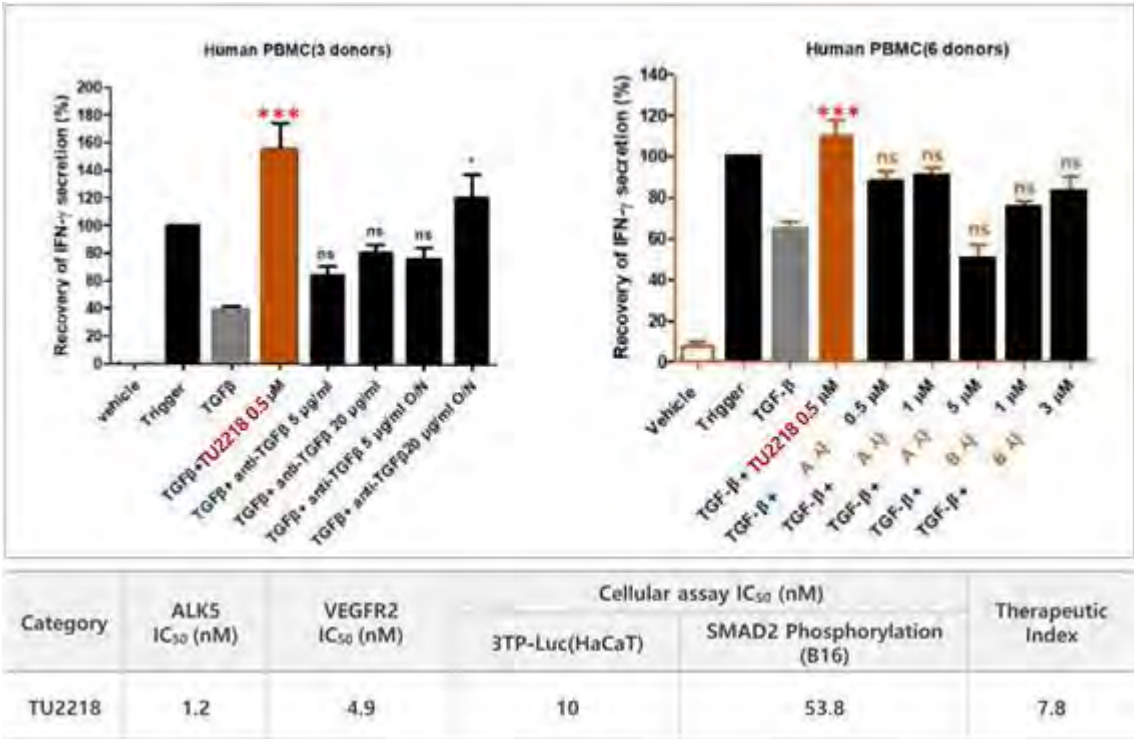
TGF-β·VEGFR2 Dual Target



동물실험 효능 결과 데이터



경쟁약물과 유효성·안전성 비교 평가 데이터



TU2218 임상시험 현황

임상 주요 내용

- 대상** : 1상 Dose Escalation / 2상: Dose Expansion
- 목적** : 약동/약력학적 특성 및 항암효과 예비평가
- 방법** : PART A: 단독 투여_TU2218 only / PART B: 병용 투여_TU2218 with PD-1저해제

임상 일정

'22.1Q	• 병용투여I 계약체결
'22.2Q	• 병용투여II 계약체결
'22.4Q	• 1a상 환자투여 완료 • 1b상 진입

FDA
US: 1 sites
Korea: 2 sites

PHASE 1/2 TRIAL DESIGN



PART A: 진행성암 환자 (All comer) / PART B: PD-1 저해제 경험 있는 진행성암 환자

TU2218 병용투여 계약체결

TiUM B.O. "TU2218"

- MSD(22.06)**
 - 병용임상 시 당사에 "Pembrolizumab" 무상 지원
 - 2021년 글로벌 항암제 매출 1위 (\$17.8B)
 - 총 34개의 적응증(18종 암) 대상 FDA 허가
- BeiGene (22.02)**
 - 병용임상 시 당사에 "Tislelizumab" 무상 지원
 - 노바티스가 선택한 PD-1 면역관문억제제
 - Tislelizumab : 대식세포의 FcγR에 대한 결합을 최소화도록 설계를 최적화
 - T세포사멸 회피 = 항암효과 최대화
 - 8개 적응증 허가완료

TU2670(자궁내막증 치료제)

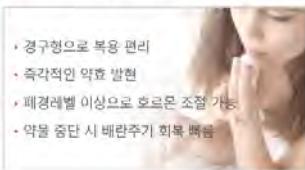
자궁내막증 치료제 시장의 역동적 변화 전망



자료 : Datamonitor 2017, 2018. 주요 치료제 기준



GnRH Antagonist의 우위성

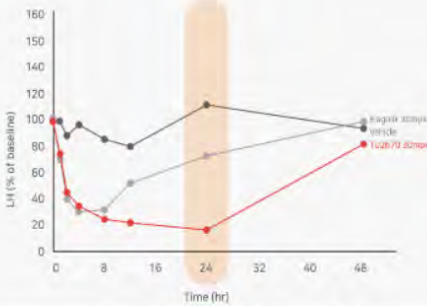


임상 일정

'21.3Q	• 임상2a상 첫 환자등록
'23.2Q	• 임상 2a상 환자등록 완료
'23.4Q	• 임상 2a상 완료

TU2670 전임상시험 및 임상 1b상 데이터

LH 억제 (전임상)

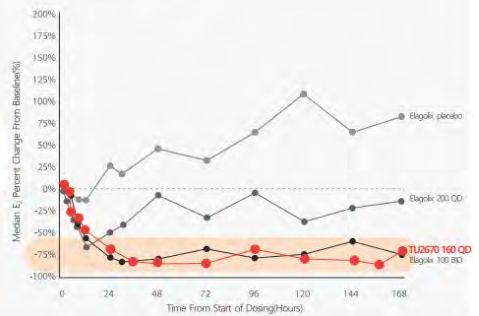


24시간 동안 LH를 안정적으로 억제

복용 편의성 ↑
1일 1회 용법 가능

E2 억제 (유럽 임상 1b상)

Median E₂ Percent CFB-Time Profiles (Elagolix vs. TU2670)



적은 용량으로 E2를 안정적으로 억제

혈우병 치료제 파이프라인

혈우병 우회인자 치료제

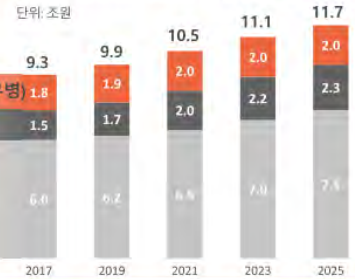


- 3세대: TU7710
- 2세대: 짧은 반감기, 가격소
- 1세대: 바이러스 감염 위험

혈우병 치료제 파이프라인

- TU7710** Bypassing agent (중화항체 보유 혈우병)
- TU7918** IX인자 부족 (B형 혈우병)
- NBX003/004** 차세대 혈우병 치료제 VIII인자 부족 (A형 혈우병)

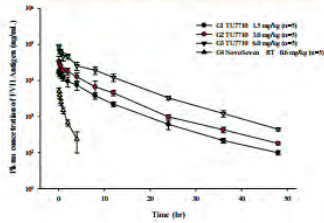
글로벌 혈우병 치료제 시장규모 및 전망



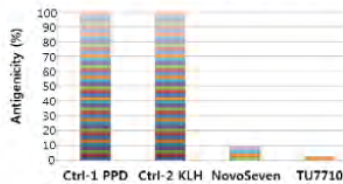
자료 : Datamonitor, 7Major Market기준

경쟁물질 대비 증가된 반감기 및 안정성 확보

증가된 반감기 (NovoSeven 대비 6배 ~ 7배)



안전성 확보 (NovoSeven 대비 낮은 면역원성)



자료 : 영국 ProImmune Report

임상 일정

'22.3Q	• 임상1상 IND 승인
'22.4Q	• 임상1상 첫 환자투여
'23.4Q	• 임상1상 완료

오픈 이노베이션 전략



<취재·자료정리: 권혁진 기자 hjkwon@yakup.com>

한상훈 박사의 건강한 성형이야기



한상훈
성형외과 전문의
의학박사

서울대학교 의과대학 줄
서울아산병원 성형외과 부교수
대한성형외과 정회원
미국UCLA 성형외과 연수
● 강남 레알성형외과

상안검성형술의 체크 포인트와 수술시기

노화가 되면서 우리 몸에는 다양한 변화가 생긴다. 탄력도 저하되어 피부도 처지고, 칙칙해 보이게 된다. “내가 나이가 들었구나”를 처음 느끼는 것은 주름이 생기기 시작한다든지, 눈꺼풀이 처지기 시작하는 것이다. 인간의 수명이 길어짐에 따라 더 젊고 건강하게 지내려는 욕구 또한 커지고 있다. 80세, 90세까지도 젊고 편안하게 지내야 하는데 그 동안 처진 눈꺼풀을 어떻게 관리해야 하는지 알아보자.

일반적으로 눈꺼풀이 처진 상태에서는 늘어진 피부를 잘라내어 교정하는 것이 가장 좋다. 처진 눈꺼풀로 인상도 우울해지고, 시야를 가리기도 한다. 눈가에 눈물이 잘 고이거나 눈물이 바깥으로 새는 경우도 있는데 눈꺼풀의 처짐 정도가 심하면 눈 끝부분의 살이 짓무르기도 한다.

얇고 늘어진 눈꺼풀의 상안검성형술은 다르다

눈꺼풀이 얇고 늘어지는 경우는 나이가 많거나 선천적으로 얇은 경우다. 눈꺼풀이 얇고 움푹 들어간 눈은 구조상 서양인과 닮아 눈썹과 속눈썹 사이에 움푹 들어간 부분이 눈에 띄게 보이고 쌍꺼풀이 잘 생기지 않을 수도 있다. 그래서 얇고 늘어진 눈꺼풀을 가진 환자의 상안검수술이 더 까다롭다.

안륜근을 확인하고 그 밑으로 넓게 박리해서 안와지방의 유무를 확인해야 한다. 충분한 안와지방이 있으면 안와격막 밖으로 꺼내어 움푹 들어간 눈을 교정할 수 있다. 만일 안와지방이 충분치 않으면 지방이식을 해야 한다. 지방이식은 주사기로 지방조직을 흡입해서 주입하는 방법과 피하지방의 덩어리를 이식하는 두 가지의 방법을 사용한다. 눈이 움푹 들어간 정도가 심하지 않으면 주사기를 이용해서 지방이식을 할 수 있다. 주로 복부에서 채취한 지방을 사용한다. 눈꺼풀이 썩 들어간 정도가 심할수록 필요한 지방이 많아지기 때문에 덩어리 지방이식을 고려해야 한다.

℞ 레알성형외과
한상훈 원장의 상안검성형술
Before & After



※실제 레알성형외과에서 수술한 환자 분의 온라인 노출 동의를 받은 사진입니다.

상안검성형술의 체크 포인트



(1) 날렵한 눈매

수술할 때 고려해야 할 점은 주로 두꺼운 연부조직이다. 늘어진 피부와 함께 근육, 지방조직을 제거하면 눈이 시원하고 가볍게 잘 떠지게 된다. 이때 눈두덩이 살이 두꺼우면 근육하지방도 같이 제거해 주어야 한다.

(2) 편안하게 떠지는 눈

노년에 가까울수록 꼭 체크 해야 하는 것은 ‘눈뜨는 기능’이다. 나이가 들었다고 누구나 눈이 덜 떠지는 게 아니라 상안검거근이 약해져 있는지 꼭 확인해야 한다. 눈이 덜 떠지거나 뜨는 게 불편하다면 상안검거근이 약해져 있거나 근막의 분리가 있을 수 있으며, 눈 뜨는 기능이 약하다면 수술 중에 그 원인을 찾아 교정해 주어야 한다.


상안검성형술 수술시기

“언제쯤 상안검성형을 하는 것이 좋을까요?”라는 질문을 가끔 받는다. 본인이 느끼기에 눈꺼풀 처짐이 고민이 될 때 하는 것이 좋다. 달라진 눈매가 신경 쓰이거나 마스크라가 금방 번지는 것, 눈물이 자주 고여 짓무르는 등 사람마다 상안검성형술을 결정하는 부분은 매우 다르다.

추천 연령대를 꼽자면 40~50대에 하는 것을 추천하는데, 이 시기는 젊어서 하는 쌍꺼풀과 노년 안검성형술의 중간 정도의 개념이라고 생각하면 좋다. 40~50대가 상안검성형을 하는데 적당한 이유는 눈가에 주름이 너무 많지 않고 적당한 탄력이 있어서 결과도 좋고 회복도 빠른 편이다.

생각보다 젊을 때 추천한다고 생각할 수 있는데, 상안검성형술을 시행하게 되면 좋은 인상으로 오랜 기간 지낼 수 있다는 것이 가장 큰 장점이다. 상안검수술로 처진 눈꺼풀을 교정하면 말끔하고 시원한 눈매를 가질 수 있고 화장도 예쁘게 할 수가 있다. 또한 눈이 편안하게 떠지기 때문에 눈을 뜰 때 이마를 치켜뜨거나 눈썹을 찡그리고 볼 필요가 없어서 눈 주위에 주름이 덜 생기게 된다. 이마, 미간, 콧등에 일단 주름이 생기게 되면 쉽게 없어지지 않기 때문에 예방이 중요하다.

간혹 상안검성형술과 쌍꺼풀 수술을 혼동하는 경우가 있는데, 이는 수술한 모습에 쌍꺼풀이 생겨있기 때문이다. 상안검성형은 쌍꺼풀의 크기가 크다고 눈이 시원해지는 것은 아니다. 가끔 눈이 작은 사람이 쌍꺼풀을 크고 시원하게 해달라고 하는데 이는 적절한 방법이 아니다. 쌍꺼풀의 크기는 그 사람의 인상과 관계있으며 화려한 모습을 원할 때에는 크게 하고 차분한 이미지를 원하는 경우에는 드러나지 않게 하는 것이 좋다. 특히 남자들의 경우는 쌍꺼풀이 되도록 드러나지 않기를 선호하는 경우가 많다.

상안검성형술은 짧게는 한 달, 길게는 석 달 정도 되어야 자연스러워진다. 때문에 회복 기간을 줄이기 위해서는 티가 잘 나지 않는 눈썹밀거상술을 할 수도 있다. 회복 기간은 1~2주면 된다. 특히 남의 눈에 피기를 원치 않는 경우나 쌍꺼풀이 생기는 게 싫거나 원래 가지고 있는 쌍꺼풀 라인이 매우 좋은 때에 하는 것이 좋다. 만약 이마와 눈썹 전체가 내려와 처진 눈꺼풀과 이마 주름이 심한 편이면 내시경 이마거상술이 가장 좋은 방법이라고 할 수 있다. 환자의 고민과 증상에 따라서 정확한 원인을 파악하고 의료진과의 상담을 통해 수술 방법을 신중하게 결정하는 것이 좋다. 

심창구 교수의 약창춘추(藥窓春秋)



심 창 구 교수

서울대 약학대학 명예교수
대한약학회 약학사분과학회장
전 식품의약품안전청 청장
전 한국의약품법규학회 회장

약창춘추는 심창구 교수가 지난 2007년 이후 현재까지 약업신문 지면을 통해 독자와 만나고 있는 칼럼의 제목이다.

약창춘추에 대해 심창구 교수는 “한 약학인이 연구실 유리창을 통해 바라본 세상이야기”라는 의미에서 스스로 만든 조어(造語)라고 밝히고 있다.

심 교수는 지금까지 3백여회 이상 집필을 이어온 약창춘추 코너를 통해 삶의 본질에 대한 진솔함, 과학자이자 약학전문가로서의 판단과 식견, 역사적 사고에 대한 관찰자이자 기록자로서의 역할에 충실히 임하는 모습을 보여주고 있다.

늘 유머와 재치가 넘치고, 소소한 일상의 즐거움과 행복에 대해서도 적지않은 가치를 부여하는 등 겸손함이 묻어나는 심창구 박사의 약창춘추 칼럼을 매호 소개한다. <편집자 주>

삶 속의 작은 깨달음 2

제물포고(제고)는 다녀볼수록 훌륭한 학교였다. ‘양심(良心)은 민족의 소금, 학식(學識)은 사회의 등불’을 교훈으로 갖고 있는 학교였다. 모자에 달린 모표(帽標)도 소금 결정 3개 위에 등대가 서 있는 모습이었다. 도서관은 완전 개가식(開架式)으로 늘 열려 있었고, 시험은 무감독(無監督) 하에서 시행되었다. 이런 명예로운 제도 하에서 공부하는 것이 제고 학생들의 큰 자부심이었다. 제고에서 배운 양심이 평생 내 삶의 방부제가 되었다.

제고는 1학년이 300명이고 이과(理科)가 세 반으로 총 240명이었는데, 입학 후 첫 시험에서 나는 이과에서 110등 정도를 하였다. 기본이 좋았다. 130명 정도의 수재들을 제친 것이 아닌가! “한번 해 볼만한데” 하는 생각도 들었다. 제고에는 공부 뿐이 아니라 글이나 그림 또는 음악 등에 뛰어난 재주를 가진 학생들이 많았다. 당시 교지인 ‘춘추(春秋)’에 실린 글을 읽어보면, 어떻게 같은 또래의 친구들이 이렇게 유식하고 멋있는 글을 쓸 수 있을까 기가 죽을 지경이었다. 제고에 다니는 동안 나는 성적도 그저 그렇고 인천중학교 출신이 아니어서 친한 친구도 별로 없어 전반적으로 약간 주눅이 들어 지냈던 것 같다.

(4) 대학입시 낙방(落榜): 다른 길이 열리기 시작하다

제고 졸업 시 전교 60등 정도를 했다. 그때 동기생 11명이 연세대 의대에 응시했는데 9명이 불고 나를 포함한 2명이 떨어졌다. 내가 떨어진 것은 수학 때문이었다. 수학은 고등학교 때 내 등수

를 떨어뜨린 주범이기도 했다.

나는 재수하기로 하고 서울의 세종로 네거리에 있는 세종학원에 등록하였다. 돈만 내면 누구나 다닐 수 있는 학원이었지만 강사 선생님들의 강의 수준은 괜찮았다. 특히 ‘정통고문 교실’이라는 참고서의 저자인 하희주 선생님의 문법 강의를 재미있었다. ‘이’모음역행동화, 히아투스 현상, 움라우트 현상 등이 재미있어 앞으로 국어를 전공해보면 어떨까 하는 생각이 들기도 했다.

그러나 학생들의 수준은 내 기대치보다 많이 낮았다. 그래서 기회가 되면 명문학원으로 옮길 생각을 하고 있었다. 마침 그해 9월에 최고의 명성을 자랑하는 양영학원에서 4명 정도의 편입생을 뽑는다는 공고가 났다. 얼른 응시 원서를 내고 시험 당일엔 종로1가 낙원동에 있는 양영학원 건물에 가 보니 와! 수백명의 응시자가 모여 있는 것이 아닌가! 기가 질린 상태에서 2~3시간에 걸쳐 영어와 수학 시험을 치렀는데, 놀랍게도 결과는 합격이었다. 수 십 대 일의 경쟁률을 뚫은 그 일을 지금도 나는 자랑스럽게 생각한다.

양영학원에 들어가 보니 소문대로 수업 분위기가 사뭇 달랐다. 1지망으로 서울대 의대에 지원했다가 성적이 약간 모자라 2지망인 서울대 치대로 밀려 합격한 사람도 여럿 있을 정도로 학생들의 수준이 매우 높았다. 얼마 지나지 않아 수학 시험이 있었다. 수준이 높다는 학생들도 대부분 30~40점을 맞을 정도로 문제가 매우 어려웠다. 그런데 L이라고 하는 경기여고를 나온 삼수생이 90점을 맞았다는 소문이 들렸다. 이런 어려운 문제에서 90점을 맞는 사람도 있다니, 충격이었다.

(5) 선생님이 잘 가르쳐야 한다.

양영학원에 다니며 눈만 뜨면 공부하는 생활을 3개월 정도 해서 12월이 되니 이제 시험 범위 안에 있는 거의 모든 사항을 다 알게 되었다. 특히 여태껏 나를 괴롭혔던 수학에 100% 자신이 생겼다. 그것은 전적으로 학원의 수학 선생님의 덕분이었다. 어찌나 간단 명쾌하게 잘 가르쳐 주시는지 듣고 보는 대로 머리에 쏙쏙 들어왔다. 그분은 소수(少數)의 전형적인 문제를 정선(精選)하여 풀고 그 문제 유형(類型)을 기억하도록 가르치셨다. 이 선생님을 통해 선생님의 역할이 정말 지대(至大)하다는 사실을 절감하였다. 그 선생님을 통해서 왜 내가 고등학교 때 수학을 잘 못했는지도 깨닫게 되었다. 고등학교에서는 미처 소화(消化)할 수 없을 정도로 많은 문제를 풀게 한 것이 잘못이었다.

이때 수학의 요령을 깨달은 덕분에 대학에 들어가서 가정교사를 할 때 큰 도움이 되었다. 학생이 왜 수학을 잘 못하는지 내 경험에 비추어 너무나 잘 알았기 때문에 그 급소를 찔러 효과적으로 지도할 수 있었다. 그 학원에서는 수학 외에 국어나 화학도 잘 가르쳤다. 국어의 독해(讀解)는 유명한 소설가가 가르쳐 주셨고, 화학은 ‘완전화학’이라는 참고서를 쓴 김종대 육사 교수께서 가르치셨다. 김 교수님은 늘 “화학은 당량(當量)입니다”라고 강조해 주신 덕분에 화학의 원리(原理)를 깨달을 수 있었다. 그러자 화학의 잡다한 지식이 간결하게 정리되었다. 특히 수학이나 과학은 원리를 확실하게 이해하는 것이 가장 효과적인 공부 방법이라는 사실을 깨달았다. 결과적으로 양영학원은 내 일생의 탁월한 선택이었다.

(6) 서울대 약대 수석 입학 - 자신감을 부여주시

기 위한 하나님의 축복

내가 졸업한 제물포고등학교(제고)는 매년 11월경 재학생은 물론 졸업한 재학생들에게도 모의고사를 치르게 하여 그 성적을 보고 입시 지도를 해 주었다. 나도 1966년 11월, 제고 재학생들과 함께 모의고사를 보았다. 그 결과 총 350여명 중에서 20여 등의 성적을 받았다. 이는 미처 못다 배운 ‘일반사회’ 과목 성적을 빼고 보면 전교에서 10위 안에 드는 뛰어난 성적이었다. 고3 때 담임이셨던 K 선생님께서 “그 정도면 서울대 아무 과(科)에 지원해도 다 합격하겠다”는 말씀을 들었다.

당시에는 그 정도로 좋은 성적이면 대개 서울대 공대를 지원하던 시절이었다. 공대 화공과가 최고의 인기를 끌고 있었다. 공대에 관심이 없는 나는 서울대 약대 제약학과에 지원하였다. 그러나 약대에서 무얼 배우는지, 졸업하면 무슨 일을 하는지를 알고 지원한 것은 아니었다. 당시에는 거의 모든 고등학교가 합격 가능성만을 척도 삼아 입시 지도를 하고 있었다. 제약학과를 선택한 것은 학과 이름이 그럴듯해 보여서였다.

서울대 약대에 응시하여 수학, 영어, 국어, 화학, 일반사회의 다섯 과목 시험을 보았다. 시험 후 집에 가서 신문에 난 모범답안과 맞추어 보았더니 수학은 주관식 10문제 중 기하 문제를 제외한 9문제를 풀었는데 다 맞았고, 화학과 일반사회는 모두 100점이었다. 국어와 영어는 좀 어려운 편이었다. 며칠 지나자 각종 신문에 내가 서울대 약대에 수석으로 합격했다는 기사가 나왔다. 시험을 잘 봐서 떨어지지 않을 줄은 예상하고 있었지만 수석이라니! 정말 놀라운 일이 일어난 것이었다.

수석으로 합격하자 내가 9월 이전에 6개월간 다

녔던 세종학원은 “축, 서울대 약대 수석합격, 심창구”라는 대형 플래카드를 학원 건물 옥상에서부터 지상에 이르기까지 위아래로 내걸었고, 4개월 정도 다닌 양영학원에서는 세종문화회관 별관에 SKY 대학 합격자들을 모아 놓고 축하식을 열어 주었다. 그 식에서 수석합격 기념 금반지도 받았다. 모두 추억 속에만 있는 장면이다. 당시 카메라가 없었던 때문이다.

이 수석 입학이라는 사건을 통해 거의 처음으로 나 자신에 대해 어느 정도 자신감을 갖게 되었다. 이제 와 돌아보니 내가 인천중학교나 연세대 의대에 떨어진 것은 내가 감당할 수 있는 최선의 길로 나를 인도하시기 위한 하나님의 개입(介入)이셨다. **D**

국내임상시험 허가 현황

(2022.05.16 ~ 2022.06.12)

총 68건

출처 : 식품의약품안전처

제품명	성분명	임상시험 단계	의뢰자
펠프스서방정45밀리그램(펠루비프로펜)	펠루비프로펜	1상	영진약품(주)
DW6013	리나글립틴/메트포르민(서방) 5/1000 밀리그램	1상	동화약품(주)
1.MK-2140 2.MK-1026	1.MK-2140 2.MK-1026	2상	한국엠에스디(주)
싱그릭스(Shingrix)	싱그릭스(Shingrix)	3b상	피피디디벨럽먼트피티에엘티디
1. Belzutifan (MK-6482) 2. Lenvima (MK-7902)	1. Belzutifan (MK-6482) 2. Lenvatinib (MK-7902)	3상	한국엠에스디(주)
드록틴캡슐60밀리그램(돌록세틴염산염)	돌록세틴염산염	1상	명인제약(주)
에이알비정(로스ارت탄칼륨)	로스ارت탄칼륨	1상	삼진제약주식회사
DA-5216	DA-5216	1상	동아에스티(주)
UI040	UI040	1상	한국유나이티드제약(주)
IMD-오메가 연질캡슐	오메가3산에틸에스테르90	1상	아이엠디팜
LY3209590	LY3209590	3상	한국릴리
소마파시탄	소마파시탄	3a상	노보노디스크제약(주)
테제펠루맵(MEDI9929, AMG157)	테제펠루맵(MEDI9929, AMG157)	3상	한국아스트라제네카(주)
Pembrolizumab, Vactosertib	MK3475, TEW-7197	연구자 임상시험	연세대학교의과대학세브란스병원
BR4003	BR4003	1상	(주)보령
BR4004	BR4004	1상	(주)보령
Irbesartan/Amlodipine	이르베사르탄, 암로디핀베실산염	3상	(주)한독
Nipocalimab	Nipocalimab (M281)	2/3상	(주)한국안센
알룬브릭	Brigatinib	연구자 임상시험	연세대학교의과대학세브란스병원
AIN457	AIN457	3상	한국노바티스(주)
Patritumab deruxtecan (U3-1402)	Patritumab deruxtecan (U3-1402)	3상	한국다이이피산교 주식회사
SID1903	SID1903	1상	에스케이케미칼(주)
트윈스핀정40/5mg	텔미사르탄/암로디핀베실산염	1상	(주)바이넥스
YPI-011 10/500mg	YPI-011 10/500mg	1상	영진약품(주)
YPI-011 20/500mg	YPI-011 20/500mg	1상	영진약품(주)
VIS649	Sibeprenlimab(VIS649)	2/3상	한국오츠카제약(주)
JP-1366캡슐	JP-1366	3상	온코닉 테라퓨틱스 주식회사
HUC3-350	HUC3-350	1상	(주)휴온스
킷루다/론서프	팜브롤리주맵/트리플루리딘+티피라실 염산염	연구자 임상시험	연세대학교의과대학세브란스병원
GC Albumin 20%	albumin	4상	재단법인아산사회복지재단서울아산병원
CKD-379	CKD-379	1상	(주)중근당
KKM-191-D	KKM-191-D	1상	주식회사 제뉴원사이언스

제품명	성분명	임상시험 단계	의뢰자
모노스핀정80밀리그램(텔미사르탄)	텔미사르탄	1상	(주)바이넥스
1.MK-2140 2.MK-1026	1.MK-2140 2.MK-1026	2상	한국엠에스디(주)
DW5125	DW5125	1상	대원제약(주)
NS-018	NS-018	2b상	한국아이큐비아(주)
GP-2250 주	GP-2250	1상	노보텍아시아코리아(주)
IY-HCR21	Bethanechol Chloride	1상	일양약품(주)
피르토티루티닙(LOXO-305)	피르토티루티닙(LOXO-305)	3상	한국아이큐비아(주)
Irbesartan/Amlodipine	이르베사르탄, 암로디핀베실산염	3상	(주)한독
페브릭정, 자이로릭정	페복소스타트, 알로푸리놀	4상	서울특별시보라매병원
R07200220	R07200220 (IL-6 Mab)	2상	한국로슈
사볼리티닙, 오시머티닙	사볼리티닙, 오시머티닙	3상	랩콤코리아 유한회사
ATGC-110주	클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형(150 kDa)	3상	주식회사 에이티지씨
Magrolimab	Magrolimab	3상	길리어드사이언스코리아 유한회사
코타두타이드(MEDI0382)	코타두타이드(MEDI0382)	2b/3상	한국아스트라제네카(주)
ALC-2115	ALC-2115	1상	알리코제약(주)
JNJ-77242113-AAC	JNJ-77242113-AAC	2b상	(주)한국안센
ZL-2309	시무로세르티브(Simurosertib)	2상	아이엔씨리서치사우쓰코리아 유한회사
NGL-102	타다라필(Tadalafil)	1상	뉴지랩테라퓨틱스 주식회사
싸미논정30밀리그램(니세르골린)	니세르골린	1상	한국휴텍스제약(주)
ATB-101	ATB-1011/ATB-1012	3상	오호텔릭바이오 주식회사
ARO-C3 주	ADS-011	1/2a상	노보텍아시아코리아(주)
아테졸리주맙, 티라고루맙	아테졸리주맙, 티라고루맙	1/2상	랩콤코리아 유한회사
뮤테란 캡슐 [200mg]	아세틸시스테인	연구자 임상시험	인하대학교의과대학부속병원
세포세틸정(세프포독심프록세틸)	세프포독심프록세틸	1상	영진약품(주)
클빅스정75밀리그램	클로피도그렐황산염	1상	크리스탈생명과학(주)
JLP-2103	JLP-2103-1 / JLP-2103-2	1상	제일약품(주)
바이넥스세파클러캡슐(세파클러수화물)	세파클러수화물	1상	(주)바이넥스
HCP1904	HCP1904	1상	한미약품(주)
뉴로발린캡슐150mg(프레가발린)	프레가발린(N03AX16)	1상	(주)화이트생명과학
펠레프로펜정(펠루비프로펜)	펠레프로펜정(펠루비프로펜)	1상	한국휴텍스제약(주)
리피논정	아토바스타틴	연구자 임상시험	삼성서울병원
모사프리정	모사프리드시트르산염수화물	1상	오스템파마주식회사
록소리펜정	록소프로펜나트륨수화물	1상	오스템파마주식회사
SIKD1977	SIKD1977	2상	삼익제약(주)
MRTX849	MRTX849	2상	파머수티컬리서치어소시에이츠코리아
Simufilam (PTI-125)	Simufilam	3상	프리미어 리서치 그룹 리미티드

해외 바이오의약품 임상 현황

(2022.05.09~2022.06.05)

미국 113건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT03735589	Specialized Immune Cells (nCTLs) and aVaccine (Alpha-type-1 PolarizedDendritic Cells) in Treating Patients WithStage II-IV Ovarian, Fallopian Tube, orPrimary Peritoneal Cancer	Biological: Alpha-type-1 PolarizedDendritic Cells Biological: AutologousNatural Killer Cell-like CTLs	Phase 1 Phase 2
NCT05363527	Aging and Reward System Response toInflammation and Anxiety Study	Biological: Endotoxin Biological: Placebo	Phase 1
NCT05302271	Phase IA Study of AAVrh.10hFXN GeneTherapy for the Cardiomyopathy ofFriedreich's Ataxia	Biological: AAVrh.10hFXN, serotype rh.10adeno-associated virus (AAV) genetransfer vector expressing the cDNACoding for human FXN Drug: Prednisone	Phase 1
NCT05272384	Testing the Combination of Nivolumaband ASTX 727 for Relapsed or RefractoryB-Cell Lymphoma	Drug: Decitabine andCedazuridine Biological: Nivolumab	Phase 1
NCT05177328	Targeted Investigation of MicrobiomeElimination	Biological: S. hominis A 9 Product Drug:Placebo	Phase 1
NCT04919629	APL-2 and Pembrolizumab Versus APL-2, Pembrolizumab and Bevacizumab VersusBevacizumab Alone for the Treatment ofRecurrent Ovarian, Fallopian Tube, orPrimary Peritoneal Cancer and MalignantEffusion	Biological: Bevacizumab Biological:Pegcetacoplan Biological:Pembrolizumab Other: Quality-of-LifeAssessment Other: QuestionnaireAdministration	Phase 2
NCT04903080	HER2-specific Chimeric Antigen Receptor(CAR) T Cells for Children WithEpendymoma	Biological: HER2 Specific CAR T Cell	Phase 1
NCT04242264	Phase 2 Shigella Vaccine and Challenge	Other: Placebo Biological: Shigella sonneistrain 53G Biological: WRSs2	Phase 2
NCT05366166	Pembrolizumab Plus Olaparib in LA-HNSCC	Biological: Pembrolizumab Drug:Olaparib Drug: Cisplatin Radiation:External Beam Radiotherapy	Phase 2
NCT05362786	Bone Marrow-Derived MesenchymalStem Cell Therapy for Chronic KidneyDisease	Drug: Allogeneic adipose-derivedmesenchymal stem cells (MSC)	Phase 1
NCT05052957	hSTAR GBM (Hematopoetic Stem Cell(HPC) Rescue for GBM)	Biological: P140K-MGMT Drug: O6-benzylguanine Radiation: Photon BasedRadiotherapy Drug: temozolomide Drug:Filgrastim Drug: carmustine	Phase 2
NCT04970901	A Study to Evaluate the Safety and Anti-cancer Activity of Loncastuximab Tesirinein Combination With Other Anti-cancerAgents in Participants With Relapsed orRefractory B-cell Non-HodgkinLymphoma (LOTIS 7)	Drug: Loncastuximab Tesirine Drug: Gemcitabine Drug: Lenalidomide Drug: Polatuzumab Vedotin Drug: Umbralisib	Phase 1
NCT05352828	Autologous CD30.CAR-T in CombinationWith Nivolumab in cHL Patients AfterFailure of Frontline Therapy	Drug: Nivolumab Drug: AutologousCD30.CAR-T Drug: Fludarabine Drug:Bendamustine	Phase 1

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05095727	A Study of mRNA-3745 in Participants With Glycogen Storage Disease Type 1a (GSD1a)	Drug: mRNA-3745	Phase 1
NCT05347485	A Study of JNJ-68284528 Out-of-Specification (OOS) for Commercial Release in Participants With Multiple Myeloma	Drug: Ciltacabine Drug: Lymphodepleting Therapy (Cyclophosphamide and Fludarabine)	Phase 2
NCT05206357	Study of the Adverse Events and Change in Disease State of Pediatric Participants (and Young Adults Between the Ages of 18-25) With Relapsed/Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms Receiving Subcutaneous (SC) Injections of Epcoritamab	Drug: Epcoritamab	Phase 1
NCT04975997	Open-label Study Comparing Ibrandomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	Drug: CC-220 Drug: Dexamethasone Drug: Daratumumab Drug: Bortezomib	Phase 3
NCT05384496	Axitinib and Nivolumab for the Treatment of Mucosal Melanoma	Drug: Nivolumab and/or Ipilimumab Radiation: Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Drug: axitinib	Phase 2
NCT05242471	A Study of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease	Biological: Guselkumab Biological: Golimumab Biological: JNJ-78934804	Phase 2
NCT05145400	Isa-Rd for Frail and/or Much Older Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	Drug: Isatuximab Drug: Lenalidomide Drug: Dexamethasone	Phase 2
NCT05135091	FIH Study of NRTX-1001 Neural Cell Therapy in Drug-Resistant Unilateral Mesial Temporal Lobe Epilepsy	Biological: NRTX-1001 Procedure: Sham Comparator	Phase 1 Phase 2
NCT05377333	A Study of LY3457263 Alone and in Combination With Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes	Drug: LY3457263 Drug: Placebo Drug: Dulaglutide	Phase 1
NCT04083170	Cord Blood Transplant With OTS for the Treatment of HIV Positive Hematologic Cancers	Drug: Fludarabine Drug: Cyclophosphamide Drug: Thiotepal Radiation: Total-Body Irradiation Procedure: Umbilical Cord Blood Transplantation Other: Cellular Therapy	Phase 2
NCT05034874	Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Efficacy of IXT-m200	Drug: IXT-m200 Other: Placebo	Phase 2
NCT04634578	Bevacizumab Treatment For Posterior Zone I ROP	Drug: Bevacizumab	Phase 2
NCT05242484	A Study of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Biological: Guselkumab Biological: Golimumab Biological: JNJ-78934804 Drug: Placebo	Phase 2
NCT05329545	Upifitumab Rilsodotin Maintenance in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer (UP-NEXT)	Drug: upifitumab rilsodotin Other: Placebo	Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05360238	Study to Assess Safety, Tolerability and Efficacy of MB-106 in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell NHL or CLL	Biological: MB-106	Phase 1 Phase 2
NCT05327023	Donor Lymphocyte Infusion After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for High-Risk Hematologic Malignancies	Procedure: donor lymphocyte infusion Drug: Cyclophosphamide Drug: Busulfan Drug: Mycophenolate mofetil Drug: Fludarabine Drug: Sirolimus	Phase 1 Phase 2
NCT04815356	Phase I Study of Anti-CD22 Chimeric Receptor T Cells in Patients With Relapsed/Refractory Hairy Cell Leukemia and Variant	Biological: CD22 CAR T-cell infusion	Phase 1
NCT02987257	NATIENS: Optimal Management and Mechanisms of SJS/TEN	Drug: Harmonized supportive care Drug: Cyclosporine 5 mg/kg bid days 0-14 Drug: Etanercept 50 mg sc day 0 and day 3	Phase 3
NCT05389293	A Study of Mosunetuzumab in People With Follicular Lymphoma	Drug: Mosunetuzumab	Phase 2
NCT04893018	NT-17 for Kaposi Sarcoma in Patients With or Without HIV	Biological: Efinetakin alfa	Phase 1
NCT05182567	GLS-5310 Vaccine in Healthy Volunteers as a Booster for SARS-CoV-2 (COVID-19)	Drug: GLS-5310 (Group 1) Drug: GLS-5310 (Group 2) Drug: GLS-5310 (Group 3) Drug: GLS-5310 (Group 4)	Phase 1
NCT05347095	A Study of Guselkumab in Participants With Fistulizing, Perianal Crohn's Disease	Drug: Guselkumab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05306353	CD40L Antagonism in Rheumatoid Arthritis (RA)	Drug: Placebo for VIB4920 Drug: VIB4920 with TNFi Drug: VIB4920 without TNFi	Phase 2
NCT05379634	A Study of Nipocalimab in Participants With Active Idiopathic Inflammatory Myopathies	Drug: Nipocalimab Other: Placebo Drug: Glucocorticoids	Phase 2
NCT05199688	A Study To Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, And Pharmacodynamics Of Satralizumab In Pediatric Patients With Aquaporin-4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)	Drug: Satralizumab	Phase 3
NCT05371145	Carnosine for Peripheral Arterial Disease Patients	Biological: Carnosine	Phase 1 Phase 2
NCT05361174	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of an Infusion of IOV-4001 in Adult Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Stage III or IV Non-small-cell Lung Cancer	Biological: IOV-4001	Phase 1 Phase 2
NCT05176470	Neoadj Admin Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes & Pembrolizumab for Treatment of Adv Melanoma Patients	Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine Biological: Lifileuce Biological: Pembrolizumab Procedure: Therapeutic Conventional Surgery	Phase 1 Phase 2
NCT05159453	Dose Response Study of Transdermal Human Insulin in Patients	Biological: Human Insulin Device: Finger-actuated, Metered Pump Sprayer	Phase 2 Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05153304	A Phase I/II Study of Personalized Immunotherapy in Adults With Upper Gastrointestinal Tract Cancers	Biological: personalized vaccine Drug: Ipilimumab Drug: Nivolumab	Phase 1 Phase 2
NCT05123040	Ruxolitinib, Human Chorionic Gonadotropin (uhCG/EGF), and Dose De-escalated Corticosteroids	Drug: Ruxolitinib 10 MG Oral Tablet Drug: . Drug: Corticosteroids	Phase 1 Phase 2
NCT04926324	A Safety Study Adding Niraparib and Dostarlimab to Radiation Therapy for Rectal Cancers	Drug: Niraparib Drug: Dostarlimab Radiation: Short course radiation	Phase 1 Phase 2
NCT04512261	TOPAZ: Tucatinib in Combination With Pembrolizumab And Trastuzumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases	Drug: Tucatinib Drug: Pembrolizumab Drug: Trastuzumab	Phase 1 Phase 2
NCT05296525	Evaluation of Safety and Efficacy of AlloGDA-201 NK Cells in Patients With Relapsed/Refractory B Cell NHL	Drug: GDA-201	Phase 1 Phase 2
NCT05403723	Adaptive SBRT Plus Chemoimmunotherapy for ES-SCLC	Drug: Durvalumab 50 MG/1 ML Intravenous Solution Drug: Etoposide Injection Drug: Cisplatin Drug: Carboplatin Device: Stereotactic Body Radiotherapy	Phase 1
NCT05400330	Long-Term Follow-up of Gene Therapy for APOE4 Homozygote Alzheimer's Disease	Biological: LX1001	Phase 1
NCT05400122	Natural Killer (NK) Cells in Combination With Interleukin-2 (IL-2) and Transforming Growth Factor Beta (TGFbeta) Receptor I Inhibitor Vactosertib in Cancer	Drug: Vactosertib Drug: Fludarabine Phosphate Drug: Cyclophosphamide Drug: IL-2 Drug: Natural Killer Cells	Phase 1
NCT05397119	A Safety and Immunogenicity of Intranasal Nanoemulsion Adjuvanted Recombinant Pandemic Flu Vaccine in Healthy Adults	Biological: BW-1014: 25 µg rH5 in 20% NE – pipette – IN Biological: BW-1014: 50µg rH5 in 20% NE – pipette – IN Biological: BW-1014: 100 µg rH5 in 20% NE – pipette – IN Biological: rH5 (100µg) control – pipette – IN Biological: Saline (Placebo) – pipette – IN Biological: H5N1 IIV – IM	Phase 1
NCT05378425	A Study of NTX-1088, a Monoclonal Antibody Targeting the Poliovirus Receptor (PVR, CD155), as Monotherapy and Combined With Pembrolizumab	Drug: NTX-1088 Drug: Pembrolizumab	Phase 1
NCT05371132	An Investigational Scan (Zirconium Zr89-Df-crefmirlimab PET) to Study the Effect of Radiation Therapy on CD8 Positive T Cells	Procedure: Positron Emission Tomography Radiation: Stereotactic Body Radiation Therapy Drug: Zirconium Zr 89-Df-Crefmirlimab	Phase 1
NCT05366829	Tislelizumab Consolidation After Liver-Directed Therapy for Hepatocellular Carcinoma	Drug: Tislelizumab	Phase 2
NCT05363527	Aging and Reward System Response to Inflammation and Anxiety Study	Biological: Endotoxin Biological: Placebo	Phase 1
NCT05356897	Tucatinib Combined With Trastuzumab and TAS-102 for the Treatment of HER2 Positive Metastatic Colorectal Cancer in Molecularly Selected Patients. 3T Study	Biological: Trastuzumab Drug: Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride Drug: Tucatinib	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05355701	A Study to Learn About the Study Medicine Called PF-07799933 in People With Advanced Solid Tumors.	Drug: PF-07799933 Drug: binimetinib Biological: cetuximab	Phase 1
NCT05353530	Phase I Study of CD70 CAR T Cell Therapy in CD70+ and MGMT-unmethylated Adult GBM	Biological: Ex-Vivo expanded autologous IL-8 receptor (CXCR2) modified CD70CAR (8R-70CAR) T cells	Phase 1
NCT05345197	Emicizumab in Patients With Acquired Hemophilia A	Drug: emicizumab	Phase 2
NCT05345002	All-Trans Retinoic Acid (ATRA) Plus PD-1 Inhibition in Recurrent IDH-Mutant Glioma	Drug: Retifanlimab Drug: All-trans retinoic acid	Phase 2
NCT05341947	Activated Autologous T Cells Against Glioma Cancer Stem Cell Antigens for Patients With Recurrent Glioblastoma	Biological: Activated T cells	Phase 1
NCT05341349	Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors With NovoTTF-100M for the Treatment of Melanoma Brain Metastases	Biological: Ipilimumab Biological: Nivolumab Biological: Pembrolizumab Radiation: Stereotactic Radiosurgery Procedure: Tumor Treating Fields Therapy	Phase 1
NCT05340465	Darbe Plus IV Iron to Decrease Transfusions While Maintaining Iron Sufficiency in Preterm Infants	Drug: Darbepoetin Alfa Drug: Low Molecular Weight Iron Dextran Drug: Ferumoxytol injection Drug: Oral iron supplements	Phase 2
NCT05337553	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tadalafil in Participants With Spinal Muscular Atrophy	Drug: tadalafil Drug: Placebo	Phase 3
NCT05336812	Acalabrutinib in Combination With Venetoclax or Obinutuzumab for the Treatment of Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia	Drug: Acalabrutinib Biological: Obinutuzumab Drug: Venetoclax	Phase 2
NCT05333029	Extracorporeal Photopheresis and Mesenchymal Stem Cell Infusion for GVHD	Biological: Allogeneic mesenchymal stromal cells (MSCs) Biological: Extracorporeal photopheresis (ECP)	Phase 2
NCT05327738	Yttrium Y 90 Glass Microspheres, Atezolizumab, and Cabozantinib for the Treatment of Unresectable or Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma	Biological: Atezolizumab Procedure: Biopsy Drug: Cabozantinib S-malate Radiation: Yttrium Y 90 Glass Microspheres	Phase 2
NCT05319314	GCC19CART for Patients With Metastatic Colorectal Cancer	Drug: GCC19CART	Phase 1
NCT05318573	A Study to Evaluate Safety, Efficacy of FF-10832 in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors	Drug: Pembrolizumab Drug: FF-10832	Phase 2
NCT05308901	Lenvatinib Plus Pembrolizumab In Patients With Immune Checkpoint Inhibitor Naïve Metastatic Uveal Melanoma	Drug: Pembrolizumab Drug: Lenvatinib	Phase 2
NCT05283109	ETAPA I: Peptide-based Tumor Associated Antigen Vaccine in GBM	Biological: Tumor Associated Antigen Peptide Vaccine P30-EPS Vaccine Drug: Hiltonol	Phase 1
NCT05280470	DS-7300a in Subjects With Pretreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC)	Drug: DS-7300a	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05262556	TQ (Thymoquione) Formula With Nivolumab and Ipilimumab in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinomas	Drug: TQ Formula (black seed oil capsules) Drug: Nivolumab 240 mg Drug: Ipilimumab (1mg/kg)	Phase 1
NCT05249569	Study of Baviximab, Axitinib, and Avelumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma	Drug: Axitinib Drug: Avelumab Drug: Baviximab	Phase 2
NCT05233618	Study of Tagraxofusp for Post-Transplant Maintenance for Patients With CD 123+ AML, MF and CMML (HSCT 002)	Drug: Tagraxofusp	Phase 1
NCT05160441	Comparing Platelet Rich Plasma and Corticosteroid for Military & Civilian Patients With Glenohumeral Osteoarthritis	Biological: Platelet Rich Plasma Injection Biological: Corticosteroid Injection Biological: Delayed Platelet Rich Plasma Injection After Corticosteroid Injection Failure	Phase 3
NCT05156905	Study of Docetaxel Combined With Cirmtuzumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer	Drug: Cirmtuzumab	Phase 2
NCT05127824	Autologous Dendritic Cell Vaccine in Kidney Cancer	Biological: Autologous alpha-DC1/TBVA vaccine Drug: Cabozantinib	Phase 2
NCT05117008	Maintenance Belantamab Mafodotin (Blenrep®) After B-cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma	Drug: Belantamab mafodotin	Phase 2
NCT05098210	Personalized Neo-Antigen Peptide Vaccine for the Treatment of Stage IIIC-IV Melanoma or Hormone Receptor Positive Her2 Negative Metastatic Refractory Breast Cancer	Biological: Neoantigen Peptide Vaccine Biological: Nivolumab Drug: PolyCLC	Phase 1
NCT05083754	Carmustine Wafer in Combination With Retifanlimab and Radiation With/Without Temozolomide in Subjects With Glioblastoma	Drug: Retifanlimab Drug: Temozolomide Radiation: Radiation Therapy	Phase 1
NCT05071898	Pharmacogenetics of Response to GLP1R Agonists	Drug: Semaglutide Pen Injector [Ozempic]	Phase 1
NCT05019703	Atezolizumab and Cabozantinib for the Treatment of Adolescents and Young Adults With Recurrent or Metastatic Osteosarcoma, TACOS Study	Biological: Atezolizumab Drug: Cabozantinib	Phase 2
NCT05014776	Study of CRS-207, Pembrolizumab, Ipilimumab, and Tadalafil in Metastatic Pancreatic Cancer	Drug: Tadalafil Drug: Pembrolizumab Drug: Ipilimumab Drug: CRS-207	Phase 2
NCT04579523	²¹¹ At-OKT10-B10 and Fludarabine Alone or in Combination With Cyclophosphamide and Low-Dose TBI Before Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory High-Risk Multiple Myeloma	Procedure: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Biological: Astatin At 211 Anti-CD38 Monoclonal Antibody OKT10-B10 Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine Phosphate Radiation: Total-Body Irradiation	Phase 1
NCT04354025	Cytokine-induced Memory-like NK Cells in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed AML	Biological: Cytokine induced memory-like NK cells Drug: Fludarabine Drug: Ara-C Drug: G-CSF Drug: Interleukin-2 Procedure: Leukapheresis	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT04266730	Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Concurrently With Pembrolizumab	Biological: PANDA-VAC Drug:Pembrolizumab	Phase 1
NCT04105270	RMT in Combination With Durvalumab +Chemo in Untreated Adenocarcinoma NSCLC. A Randomized Double Blind Phase II Trial	Drug: Oral Restorative Microbiota Therapy (RMT) Capsules Drug:Durvalumab 1500 mg IV Drug: Cisplatin/pemetrexed or Carboplatin/pemetrexed Other: Placebo	Phase 2
NCT03617445	Fecal Microbiota Transplantation for C.Difficile Infection in Solid Organ Transplant Recipients	Drug: FMT oral capsule Drug: Oral Vancomycin Drug: FMT oral placebo Drug: Oral Vancomycin placebo	Phase 2
NCT05281471	Efficacy & Safety of Olvi-Vec and Platinum-doublet + Bevacizumab Compared to Platinum-doublet + Bevacizumab in Platinum-Resistant/Refractory Ovarian Cancer	Biological: olvimulogenenanivacirepvec Drug: Platinum chemotherapy: carboplatin (preferred) or cisplatin Drug: Non-platinum chemotherapy: Physician's Choice of gemcitabine, taxane (paclitaxel, docetaxel or nab-paclitaxel) or pegylated liposomal doxorubicin Drug: Bevacizumab (orbisimilar)	Phase 3
NCT05199285	A Phase II Study of Nivolumab +Ipilimumab in Advanced HCC Patients Who Have Progressed on First Line Atezolizumab + Bevacizumab	Biological: Ipilimumab Biological:Nivolumab	Phase 2
NCT03768310	CD19.CAR-multiVSTs for Patients With CD19+ B-ALL or NHL Undergoing Related Allogeneic HSCT (CARMA)	Biological: CD19.CAR-multiVST for Group A Biological: CD19.CAR-multiVST for Group B	Phase 1
NCT05297565	A Study to Compare Nivolumab Administered Subcutaneously vs Intravenous in Melanoma Participants Following Complete Resection	Biological: Nivolumab/ rHuPH20 Biological:Nivolumab	Phase 3
NCT04865887	Pembrolizumab and Lenvatinib in Advanced Cervical Cancer	Drug: Pembrolizumab Drug: Lenvatinib	Phase 2
NCT05405660	A Study of CDX-0159 in Patients With Chronic Inducible Urticaria	Biological: barzolvolimab Drug: Matching Placebo	Phase 2
NCT05322616	Single-Ascending Dose Study of JK07 in Subjects With HFpEF	Drug: JK07 Drug: Matching Placebo	Phase 1
NCT05167409	A Study of ALX148 With Cetuximab and Pembrolizumab for Refractory Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer	Drug: ALX148 Drug: Cetuximab Drug:Pembrolizumab	Phase 2
NCT05231668	Single Ascending Dose Study of SAR439459 in Adults With Osteogenesis Imperfecta (OI)	Drug: SAR439459 Drug: Placebo	Phase 1
NCT05377528	Study of AGEN1571 in Participants With Advanced Solid Tumors	Drug: AGEN1571 Drug: Balstilimab Drug: Botensilimab	Phase 1
NCT05327114	Efficacy and Safety Study of Nipocalimab for Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)	Drug: Nipocalimab Drug: Placebo	Phase 2 Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05129423	A Study of MTPS9579A in Participants With Refractory Chronic Spontaneous Urticaria	Drug: MTPS9579A Drug: Placebo	Phase 2
NCT05164133	A Study Evaluating Tocilizumab in Pediatric Patients Hospitalized With COVID-19	Drug: Tocilizumab	Phase 1
NCT05283720	A Study to Evaluate Adverse Events and Change in Disease Activity of Subcutaneous (SC) Epcoritamab in Combination With Oral and Intravenous Anti-Neoplastic Agents in Adult Participants With Non-Hodgkin Lymphoma	Drug: Epcoritamab Drug: Lenalidomide Drug: Ibrutinib Drug: Rituximab Drug: Cyclophosphamide Drug: Doxorubicin Hydrochloride [HCl] Drug: Prednisone Drug: Polatuzumab	Phase 2
NCT05266001	GM-CSF for Reversal of Immunoparalysis in Pediatric Sepsis-induced MODS	Drug: GM-CSF Other: Placebo	Phase 3
NCT05201469	VIBRANT: VIB4920 for Active Lupus Nephritis	Drug: VIB4920 Drug: Placebo for VIB4920	Phase 2
NCT05175352	A Study Evaluating Potential Disease-Mediated Drug-Drug Interaction in Adult Participants With Active Eosinophilic Esophagitis Receiving Cendakimab	Drug: Cendakimab Drug: CYP substrates	Phase 1
NCT05168163	Atezolizumab in Combination With a Multi-Kinase Inhibitor for the Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Liver Cancer	Biological: Atezolizumab Drug: Cabozantinib Drug: Lenvatinib	Phase 2
NCT05155085	A Study to Assess Subcutaneous Lirentelimab (AK002) in Atopic Dermatitis	Drug: AK002 Other: Placebo	Phase 2
NCT05252533	A Study of Ustekinumab in Pediatric Participants (U-POPS) With Juvenile Psoriatic Arthritis or Psoriasis	Drug: Ustekinumab	Phase 1
NCT05239624	Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in People With Bladder Cancer	Drug: Enfortumab vedotin Drug: Pembrolizumab	Phase 2
NCT04991025	A Study of Chemotherapy and Certolizumab in People Who Have Lung Cancer That Can Be Treated With Surgery	Drug: Cisplatin Drug: Pemetrexed Drug: Gemcitabine Drug: Carboplatin Drug: Certolizumab	Phase 2
NCT05352815	A Research Study to See How Well the New Weekly Medicine IcoSema, Which is a Combination of Insulin Icodec and Semaglutide, Controls Blood Sugar Levels in People With Type 2 Diabetes Compared to Weekly Insulin Icodec	Drug: IcoSema Drug: Insulin icodec	Phase 3
NCT05174221	A Study of Mezagitamab in Adults With Primary Immunoglobulin A Nephropathy Receiving Stable Background Therapy	Drug: Mezagitamab	Phase 1

영국 12건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT04975997	Open-label Study Comparing Ibrerdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	Drug: CC-220 Drug: Dexamethasone Drug: Daratumumab Drug: Bortezomib	Phase 3
NCT05366764	First-in-human Study of SAR443765 in Healthy Participants and in Asthmatic Participants	Drug: SAR443765 Drug: Placebo Drug: Salbutamol or levosalbutamol	Phase 1
NCT05374512	A Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Patients With Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer. Who Are Not Candidates for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy	Drug: Dato-DXd Drug: Paclitaxel Drug: Nab-paclitaxel Drug: Carboplatin Drug: Capecitabine Drug: Eribulin mesylate	Phase 3
NCT05345691	Comparison of Efficacy, Pharmacodynamics, Safety, and Immunogenicity Between Bmab 1000 and Prolia® in Postmenopausal Women With Osteoporosis	Biological: Bmab 1000 Biological: Prolia®	Phase 3
NCT05347095	A Study of Guselkumab in Participants With Fistulizing, Perianal Crohn's Disease	Drug: Guselkumab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05379634	A Study of Nipocalimab in Participants With Active Idiopathic Inflammatory Myopathies	Drug: Nipocalimab Other: Placebo Drug: Glucocorticoids	Phase 2
NCT05315258	Tebentafusp in Molecular Relapsed Disease (MRD) Melanoma	Drug: Tebentafusp	Phase 2
NCT04777721	Aerosol BCG Challenge Study in Historically BCG-vaccinated Volunteers	Biological: BCG Danish	Phase 1
NCT05208242	Strong Albumin Solutions in Patients With Septic Shock	Drug: hyperoncotic human albumin solution Drug: Buffered crystalloids solutions	Phase 2 Phase 3
NCT05185739	Perioperative Pembrolizumab and Lenvatinib in Resectable Hepatocellular Carcinoma (HCC)	Drug: Pembrolizumab Drug: Lenvatinib Drug: Pembrolizumab and Lenvatinib	Phase 2
NCT05283720	A Study to Evaluate Adverse Events and Change in Disease Activity of Subcutaneous (SC) Epcoritamab in Combination With Oral and Intravenous Anti-Neoplastic Agents in Adult Participants With Non-Hodgkin Lymphoma	Drug: Epcoritamab Drug: Lenalidomide Drug: Ibrutinib Drug: Rituximab Drug: Cyclophosphamide Drug: Doxorubicin Hydrochloride [HCl] Drug: Prednisone Drug: Polatuzumab	Phase 2
NCT05327114	Efficacy and Safety Study of Nipocalimab for Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)	Drug: Nipocalimab Drug: Placebo	Phase 2 Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT04814446	Nonavalent HPV Vaccine in the Treatment of Difficult-to-treat Palmo-plantar Warts	Biological: Vaccination	Phase 3
NCT04975997	Open-label Study Comparing Ibrdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	Drug: CC-220 Drug: Dexamethasone Drug: Daratumumab Drug: Bortezomib	Phase 3
NCT05206357	Study of the Adverse Events and Change in Disease State of Pediatric Participants (and Young Adults Between the Ages of 18–25) With Relapsed/Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms Receiving Subcutaneous (SC) Injections of Epcoritamab	Drug: Epcoritamab	Phase 1
NCT05181735	Study Evaluating Combination of Luspatercept in LR-MDS Without RS Having Failed or Being Ineligible to ESA	Drug: Luspatercept Injection [Reblozyl] Drug: Eprex	Phase 1 Phase 2
NCT05374512	A Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Patients With Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer, Who Are Not Candidates for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy	Drug: Dato-DXd Drug: Paclitaxel Drug: Nab-paclitaxel Drug: Carboplatin Drug: Capecitabine Drug: Eribulin mesylate	Phase 3
NCT05245071	Tusamitamab Ravtansine in NSQ NSCLC Participants With Negative or Moderate CEACAM5 Expression Tumors and High Circulating CEA	Drug: Tusamitamab ravtansine	Phase 2
NCT05242484	A Study of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Biological: Guselkumab Biological: Golimumab Biological: JNJ-78934804 Drug: Placebo	Phase 2
NCT04722809	Efficacy of Botulinum Toxin A in the Treatment of Bruxism-related Symptomatology	Drug: Botulinum toxin injection Other: QOL-Brux Other: Muscular strength of the jaw Other: Intensity and frequency of episodes of nocturnal bruxism Other: visual analogue pain scale Other: Endobuccal and linea alba photographs	Phase 3
NCT05347095	A Study of Guselkumab in Participants With Fistulizing, Perianal Crohn's Disease	Drug: Guselkumab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05379634	A Study of Nipocalimab in Participants With Active Idiopathic Inflammatory Myopathies	Drug: Nipocalimab Other: Placebo Drug: Glucocorticoids	Phase 2
NCT05405283	Randomized, Single-blinded, Multicenter Trial Comparing the Immune Response to a 2nd Booster Dose of COVID-19 mRNA Vaccine (Pfizer-BioNTech) or Sanofi /GSK B.1.351 Adjuvanted Vaccine in Adults	Biological: 2nd booster with Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) Biological: CoV2 preSdTM adjuvanted vaccine (B.1.351), Sanofi/GSK	Phase 3

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05385159	INNOVATIVE TREATMENT OF SCARREDVOCAL FOLDS BY LOCAL INJECTION OFAUTOLOGOUS ADIPOSE-DERIVEDSTROMAL VASCULAR FRACTION:EFFICACY VERSUS PLACEBO	Drug: AUTOLOGOUS ADIPOSE-DERIVEDSTROMAL VASCULAR FRACTION Drug:Placebo	Phase 2
NCT05331885	A Human Monoclonal Antibody AgainstStaphylococcus Aureus Alpha Toxin inMechanically Ventilated Adult Subjects -2	Biological: Suvratoxumab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05241561	Cabo-POLARIS : A Trial to EvaluateCabozantinib Among HaemodialysiedPatients	Drug: Cabozantinib Biological: Bloodsample Other: Questionnaires of qualityof life	Phase 2
NCT05142696	A Safety Study of [177Lu]Lu-DOTA-TATEin Newly Diagnosed Extensive StageSmall Cell Lung Cancer (ES-SCLC)Patients in Combination WithCarboplatin, Etoposide and Tislelizumab	Drug: [177Lu]Lu-DOTA-TATE Drug:Tislelizumab Drug: [68Ga]Ga-DOTA-TATE Other: Carboplatin Other: Etoposide	Phase 1
NCT05136963	Development of a Bayesian Estimator forCalculating Plasma Iohexol Clearance	Drug: Iohexol Biological: pharmacokinetics	Phase 1
NCT04968106	Neoadjuvant Chemotherapy andRetifanlimab in Patients With SelectedRetroperitoneal Sarcomas (TORNADO)	Drug: Doxorubicin Drug: Ifosfamide Drug:INCMGA00012	Phase 2
NCT05231668	Single Ascending Dose Study ofSAR439459 in Adults With OsteogenesisImperfecta (OI)	Drug: SAR439459 Drug: Placebo	Phase 1
NCT02664740	Standard Treatment Associated WithPhage Therapy Versus Placebo forDiabetic Foot Ulcers Infected by S.Aureus	Drug: Topical anti-Staphylococcusbacteriophage therapy Drug: Topicalplacebo corresponding to anti-Staphylococcus bacteriophage therapy	Phase 1 Phase 2
NCT05327114	Efficacy and Safety Study ofNipocalimab for Adults With ChronicInflammatory DemyelinatingPolyneuropathy (CIDP)	Drug: Nipocalimab Drug: Placebo	Phase 2 Phase 3
NCT05136976	Rituximab Therapy in Anti-MyelinAssociated Glycoprotein Patients WithCharacteristics of Good Responders	Drug: Rituximab infusion Drug: Placeboinfusion Drug: Premedications	Phase 3
NCT05283720	A Study to Evaluate Adverse Events andChange in Disease Activity ofSubcutaneous (SC) Epcoritamab inCombination With Oral and IntravenousAnti-Neoplastic Agents in AdultParticipants With Non-HodgkinLymphoma	Drug: Epcoritamab Drug:Lenalidomide Drug: Ibrutinib Drug:Rituximab Drug: Cyclophosphamide Drug:Doxorubicin Hydrochloride [HCl] Drug:Prednisone Drug: Polatuzumab	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT04975997	Open-label Study Comparing Ibrdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DvD) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	Drug: CC-220 Drug: Dexamethasone Drug: Daratumumab Drug: Bortezomib	Phase 3
NCT05206357	Study of the Adverse Events and Change in Disease State of Pediatric Participants (and Young Adults Between the Ages of 18-25) With Relapsed/Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms Receiving Subcutaneous (SC) Injections of Epcoritamab	Drug: Epcoritamab	Phase 1
NCT05366764	First-in-human Study of SAR443765 in Healthy Participants and in Asthmatic Participants	Drug: SAR443765 Drug: Placebo Drug: Salbutamol or levalbutamol	Phase 1
NCT05374512	A Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Patients With Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer, Who Are Not Candidates for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy	Drug: Dato-DXd Drug: Paclitaxel Drug: Nab-paclitaxel Drug: Carboplatin Drug: Capecitabine Drug: Eribulin mesylate	Phase 3
NCT05242484	A Study of Combination Therapy With Guselkumab and Golimumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Biological: Guselkumab Biological: Golimumab Biological: JNJ-78934804 Drug: Placebo	Phase 2
NCT05018585	Diamyd Administered Into Lymph Nodes in Individuals Recently Diagnosed With Type 1 Diabetes, Carrying the HLA DR3-DQ2 Haplotype	Biological: Recombinant human glutamic acid decarboxylase (rhGAD65) formulated in Alhydrogel® Dietary Supplement: Colecalciferol 2000 IU Biological: Placebo for recombinant human glutamic acid decarboxylase (rhGAD65) formulated in Alhydrogel®	Phase 3
NCT05347095	A Study of Guselkumab in Participants With Fistulizing, Perianal Crohn's Disease	Drug: Guselkumab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05379634	A Study of Nipocalimab in Participants With Active Idiopathic Inflammatory Myopathies	Drug: Nipocalimab Other: Placebo Drug: Glucocorticoids	Phase 2
NCT05268510	Chemotherapy and Pembrolizumab, Followed by Pembrolizumab and Olaparib as Firstline Therapy in Her-2 Negative Gastric/GEJ Adenocarcinoma	Drug: Pembrolizumab Drug: Olaparib Drug: mFOLFOX-6 Drug: CapOX	Phase 2
NCT04628026	Phase III Study of Induction and Consolidation Chemotherapy With Venetoclax in Patients With Newly Diagnosed AML or MDS-EB-2	Drug: Venetoclax Drug: Placebo Combination Product: Standard chemotherapy Other: Autologous stem cell transplantation Other: Allogeneic stem cell transplantation	Phase 3
NCT05389319	A Study to Assess the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 Vaccine Booster in Healthy Adults	Biological: Prime-2-CoV_Beta	Phase 1
NCT05383378	A First-In-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Si-544 in Adults With Atopic Dermatitis	Drug: si-544	Phase 1

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05257083	A Study of Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone(DVRd) Followed by CiltacabtageneAutoleucl Versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide an Dexamethasone (DVRd) Followed byAutologous Stem Cell Transplant (ASCT)in Participants With Newly DiagnosedMultiple Myeloma	Drug: Daratumumab Drug:Bortezomib Drug: Lenalidomide Drug:Dexamethasone Drug: Ciltacabtagene Drug:Cyclophosphamide Drug: Fludarabine	Phase 3
NCT05283720	A Study to Evaluate Adverse Events andChange in Disease Activity ofSubcutaneous (SC) Epcoritamab inCombination With Oral and IntravenousAnti-Neoplastic Agents in AdultParticipants With Non-HodgkinLymphoma	Drug: Epcoritamab Drug:Lenalidomide Drug: Ibrutinib Drug:Rituximab Drug: Cyclophosphamide Drug:Doxorubicin Hydrochloride [HCl] Drug:Prednisone Drug: Polatuzumab	Phase 2
NCT05327114	Efficacy and Safety Study ofNipocalimab for Adults With ChronicInflammatory DemyelinatingPolyneuropathy (CIDP)	Drug: Nipocalimab Drug: Placebo	Phase 2 Phase 3

중국 49건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05370547	Chidamide Bridging for CAR-T Therapy	Drug: Chidamide Drug: Fludarabine andcyclophosphamide Biological: CAR-T cells	Phase 1 Phase 2
NCT05366478	A Clinical Study of LM103 Injection inthe Treatment of Advanced SolidTumors	Drug: Autologous tumor infiltratinglymphocytes (TILs)	Phase 1
NCT05360979	A Clinical Study of ImmunotherapyCombined With Chemotherapy andAnti-angiogenic Therapy in OperableNSCLC	Drug: envafohimab	Phase 2
NCT05186558	Penpulimab Plus R2-GemOx Regimen inRelapsed or Refractory DLBCL	Drug: penpulimab, lenalidomide,Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatin	Phase 2
NCT04975997	Open-label Study ComparingIberdomide, Daratumumab andDexamethasone (IberDd) VersusDaratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in ParticipantsWith Relapsed or Refractory MultipleMyeloma (RRMM)	Drug: CC-220 Drug: Dexamethasone Drug:Daratumumab Drug: Bortezomib	Phase 3
NCT05357027	HPV16 E6 TCR T Cells for Cervical Carcinoma	Biological: TC-E202 cells Drug: IL-2 Drug: Fludarabine Drug: Cyclophosphamide Capsules	Phase 1 Phase 2
NCT05381350	Immunogenicity and Safety of Booster Immunization of COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (Omicron Variant) in Healthy People Aged 18 Years and Above	Biological: COVID-19 Vaccine (Vero cell), Inactivated (Omicron variant) Biological: COVID-19 Vaccine (Vero cell), Inactivated (CZ strain)	Phase 3
NCT05360381	HLX35(EGFR×4-1BB Bispecific) in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors	Drug: HLX35	Phase 1

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05352646	NewishT Cell Therapy for HCC With High Risk of Recurrence After Radical Resection	Drug: Autologous memory lymphocyte Injection (NewishT), low-dose group Drug: Autologous memory lymphocyte Injection (NewishT), high-dose group	Phase 1
NCT05338580	Clinical Trial of TJ271 Injection Combined With Pembrolizumab in the Treatment of Advanced Solid Tumors	Drug: TJ271 Injection in Combination with Pembrolizumab	Phase 2
NCT05238363	The Efficacy and Safety of HLX07 in Locally Advanced or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC)	Drug: HLX07	Phase 2
NCT05365217	A Research Study Investigating Nonacog Beta Pegol (N9-GP) for Treatment and Prevention of Bleedings in Chinese People With Haemophilia B	Drug: Nonacog beta pegol	Phase 3
NCT05374512	A Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Patients With Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer, Who Are Not Candidates for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy	Drug: Dato-DXd Drug: Paclitaxel Drug: Nab-paclitaxel Drug: Carboplatin Drug: Capecitabine Drug: Eribulin mesylate	Phase 3
NCT05390255	Establishment of Precise Diagnosis and Treatment System for Refractory Chronic Rhinosinusitis	Drug: Mometasone furoate nasal spray hormone Drug: Mometasone furoate nasal spray hormone + oral hormone Drug: Mometasone furoate nasal spray hormone + omalizumab	Phase 3
NCT05377580	A Study to Evaluate IBI112 in the Treatment of Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis	Drug: Placebo Drug: IBI112	Phase 2
NCT05400876	To Evaluate the Safety and Efficacy of TQB2618 Injection Combined With Pembrolizumab in the Treatment of Patients With Relapsed and Refractory Lymphoma	Drug: TQB2618 injection Drug: Penpulimab injection	Phase 1 Phase 2
NCT05338957	A Study of MRG002 in the Treatment of Patients With HER2-expressed Advanced Malignant Solid Tumors.	Drug: MRG002+HX008	Phase 1 Phase 2
NCT05232136	OH2 Oncolytic Viral Therapy in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer	Biological: OH2 injection	Phase 1 Phase 2
NCT05020769	SI-B001 Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in the Treatment of Recurrent Metastatic Non-small Cell Lung Cancer.	Drug: SI-B001 Drug: Osimertinib	Phase 2 Phase 3
NCT03184935	Research for Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (19#iSCLife®-MDS) in the Treatment of Myelodysplastic Syndrome (MDS)	Biological: Allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cells Drug: Decitabine	Phase 1 Phase 2
NCT03180463	The Study of Early Stage Osteonecrosis of Femoral Head With Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (19#iSCLife®-ONFH)	Drug: Allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cells (SCLnow19#) Procedure: core decompression	Phase 1 Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT03180450	The Study of Heart Failure With Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (19#iSCLife®-HF)	Biological: Allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cells (SCLnow19#) Drug: conventional treatment	Phase 1 Phase 2
NCT03176498	Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy (19#iSCLife®-CI) for Cerebral Infarction Patients in Convalescent Period.	Biological: Allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cell Drug: Aspirin Enteric-coated Tablets & Atorvastatin Calcium	Phase 1 Phase 2
NCT05401279	Bladder Sparing Treatment of Tislelizumab, Gemcitabine and Cisplatin for Patients With PD-L1 Positive Muscle Invasive Bladder Cancer	Drug: Tislelizumab Drug: Gemcitabine Drug: Cisplatin	Phase 2
NCT05400902	HAIC Combined With Sintilimab and Bevacizumab for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma	Drug: HAIC Combined with Tislelizumab and Apatinib	Phase 2
NCT05397769	Envafolelimab Plus Chemoradiotherapy for Locally Advanced NPC, a Prospective, Single Armed Phase II Trial.	Drug: Envafolelimab Plus Chemoradiotherapy	Phase 2
NCT05386056	Pembrolizumab and Photodynamic Therapy in Previously Treated Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma	Drug: Pembrolizumab Drug: Sinoporphyrin Sodium Procedure: Photodynamic therapy	Phase 2
NCT05379829	A Research Study of How the Medicine Ziltivekimab Works in the Body of Chinese Men and Women With Kidney Disease and Inflammation	Drug: Ziltivekimab Drug: Placebo	Phase 1
NCT05357846	PD-1 Inhibitor Combined With Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Locally Advanced ESCC	Drug: Sintilimab Radiation: Preoperative radiotherapy Drug: Paclitaxel Drug: Cisplatin Procedure: esophagectomy	Phase 3
NCT05342194	Toripalimab Plus Lenvatinib and Gemcitabine-based Chemotherapy in 1L Treatment of Advanced ICC: a Phase III Study	Drug: Toripalimab Drug: Lenvatinib mesylate capsules Drug: Placebo IV Drug: Oral placebo Drug: Oxaliplatin for injection Drug: Gemcitabine hydrochloride Drug: Cisplatin	Phase 3
NCT05315336	L-DEP/DEP Regimen and PD-1 Antibody as a Treatment for Relapse/Refractory EBV-HLH	Drug: L-DEP and PD-1 antibody	Phase 3
NCT05296603	Efficacy and Biomarker Explanation of IBI-322 Plus Lenvatinib on Extensive Stage Small Cell Lung Cancer	Drug: IBI-322 Plus Lenvatinib	Phase 2
NCT05295212	Atezolizumab Combined With Platinum-based Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Patients With Resectable Stage II-III B	Drug: Atezolizumab	Phase 2
NCT05294172	KL-A167 Injection Combined With Cisplatin and Gemcitabine vs Placebo Combined With Cisplatin and Gemcitabine in the Treatment of Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma	Drug: KL-A167 Drug: Gemcitabine Drug: Cisplatin Drug: Placebo	Phase 3
NCT05278351	Tislelizumab Plus Cetuximab and Irinotecan vs Third-line Standard-of-care in Refractory mCRC	Drug: Tislelizumab Combined With Cetuximab and Irinotecan Drug: Third-line regimens	Phase 2

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT05266846	Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy for ALK-rearranged NSCLC With Persistent 5' ALK	Drug: Pembrolizumab Combined With Bevacizumab and Chemotherapy	Phase 2
NCT05248789	OH2 Oncolytic Viral Therapy in Advanced Bladder Cancer	Biological: OH2 injection	Phase 2
NCT05205408	A Study of Intratumoral Administration of Oncolytic Virus Injection (RT-01) in Patients With Advanced Solid Tumors	Biological: Oncolytic Virus Injection (RT-01)	Phase 1
NCT05174832	Induction of Cisplatin/Nab-paclitaxel/Pembrolizumab Followed by Olaparib/Pembrolizumab Maintenance in mTNBC Patients	Drug: Cisplatin Drug: Nab-paclitaxel Drug: Pembrolizumab Drug: Olaparib	Phase 2
NCT05151692	A Study of JNJ-80202135 in Healthy Chinese Adult Participants	Drug: Nipocalimab	Phase 1
NCT04605562	Umbrella Biomarker-Guided Therapy in NPC	Drug: GP+DDP Drug: Palbociclib Radiation: Intensity-modulated radiotherapy Drug: PD-1 blocking antibody Drug: Galunisertib	Phase 2
NCT05396339	A Clinical Trial to Evaluate the Effect of IAE0972 in Patients With Advanced Malignant Solid Tumors.	Drug: IAE0972	Phase 1 Phase 2
NCT03186456	The Safety and Efficacy of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (19#iSCLife®-ACI) in the Treatment of Acute Cerebral Infarction	Biological: Allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cells (SCLnow19#) Drug: Aspirin Tablet	Phase 1
NCT05394233	Tislelizumab + Bevacizumab + pc for Untreated EGFR+ and High PD-L1 Non-squamous NSCLC	Drug: Tislelizumab Combined With Bevacizumab and Platinum Plus Pemetrexed	Phase 2
NCT05313282	A Trial of Hepatic Arterial Infusion Combined With Apatinib and Camrelizumab Versus Apatinib and Camrelizumab for C-staged Hepatocellular Carcinoma in BCLC Classification	Combination Product: Hepatic Arterial Infusion combined with Apatinib and Camrelizumab Combination Product: Apatinib combined with Camrelizumab	Phase 3
NCT05327114	Efficacy and Safety Study of Nipocalimab for Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)	Drug: Nipocalimab Drug: Placebo	Phase 2 Phase 3
NCT05047250	A Study of Atezolizumab Compared With Platinum Doublet Chemotherapy for PD-L1 Highly Expressed, Chemotherapy-Naïve Patients With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer	Drug: Atezolizumab Drug: Pemetrexed Drug: Carboplatin Drug: Cisplatin Drug: Gemcitabine Drug: Paclitaxel	Phase 3
NCT05352815	A Research Study to See How Well the New Weekly Medicine IcoSema, Which is a Combination of Insulin Icodec and Semaglutide, Controls Blood Sugar Levels in People With Type 2 Diabetes Compared to Weekly Insulin Icodec	Drug: IcoSema Drug: Insulin icodec	Phase 3
NCT05174221	A Study of Mezagitamab in Adults With Primary Immunoglobulin A Nephropathy Receiving Stable Background Therapy	Drug: Mezagitamab	Phase 1

일본 7건

출처: ClinicalTrials.gov

NCT Number	Title	Interventions	Phases
NCT04975997	Open-label Study ComparingIberdomide, Daratumumab andDexamethasone (IberDd) Versus-Daratumumab, Bortezomib, andDexamethasone (DVd) in ParticipantsWith Relapsed or Refractory MultipleMyeloma (RRMM)	Drug: CC-220 Drug: Dexamethasone Drug:Daratumumab Drug: Bortezomib	Phase 3
NCT05322577	A Study Evaluating Bemarituzumab in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Subjects With Previously Untreated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer With Fibroblast Growth Factor Receptor 2b (FGFR2b) Overexpression	Drug: Bemarituzumab Drug: CAPOX Drug: SOX Drug: Nivolumab	Phase 1
NCT05245071	Tusamitamab Ravtansine in NSQ NSCLC Participants With Negative or Moderate CEACAM5 Expression Tumors and High Circulating CEA	Drug: Tusamitamab ravtansine	Phase 2
NCT05374512	A Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Patients With Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer. Who Are Not Candidates for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy	Drug: Dato-DXd Drug: Paclitaxel Drug: Nab-paclitaxel Drug: Carboplatin Drug: Capecitabine Drug: Eribulin mesylate	Phase 3
NCT05347095	A Study of Guselkumab in ParticipantsWith Fistulizing, Perianal Crohn's Disease	Drug: Guselkumab Drug: Placebo	Phase 3
NCT05327114	Efficacy and Safety Study ofNipocalimab for Adults With ChronicInflammatory DemyelinatingPolyneuropathy (CIDP)	Drug: Nipocalimab Drug: Placebo	Phase 2 Phase 3
NCT05174221	A Study of Mezagitamab in Adults WithPrimary Immunoglobulin A NephropathyReceiving Stable Background Therapy	Drug: Mezagitamab	Phase 1

의약품 특허목록

2022.05.01 ~ 2022.05.31

총 39건

출처 : 식품의약품안전처

제품명	주성분	특허권 등재자	등재특허권자	등재특허 번호	등재일자	존속기간 만료일
씨투스정50mg(프란루카스트수화물)	프란루카스트수화물	삼아제약(주)	삼아제약 주식회사	10-2363 727-0000	2022- 05-30	2035- 06-01
레테브모캡슐80밀리그램(셀퍼카티닙)	셀퍼카티닙	한국릴리(유)	어레이 바이오파마 인크.	10-2143 899-0000	2022- 05-27	2037- 10-10
레테브모캡슐40밀리그램(셀퍼카티닙)	셀퍼카티닙	한국릴리(유)	어레이 바이오파마 인크.	10-2143 899-0000	2022- 05-27	2037- 10-10
파센라프리필드시린지주20밀리그램(벤라리주맙)	벤라리주맙	한국아스트라제네카(주)	아스트라제네카 아베	10-2337 601-0000	2022- 05-26	2034- 08-07
파센라프리필드시린지주30밀리그램(벤라리주맙)	벤라리주맙	한국아스트라제네카(주)	아스트라제네카 아베	10-2337 599-0000	2022- 05-26	2034- 08-07
린버크서방정30밀리그램(유파다시티닙반수화물)	유파다시티닙반수화물	한국애브비(주)	애브비 인코포레이티드	10-1785 257-0000	2022- 05-25	2032- 05-16
브루킨사캡슐80밀리그램(자누브루티닙)	자누브루티닙	베이진코리(아유)	베이진 스위찰랜드 게엠베하	10-1793 807-0000	2022- 05-23	2034- 04-22
킨텔레스프리필드펜주(베톨리주맙)	베톨리주맙	한국다케다제약(주)	밀레니엄 파마슈티컬스 인코퍼레이티드	10-2308 938-0000	2022- 05-18	2032- 05-02
킨텔레스프리필드펜주(베톨리주맙)	베톨리주맙	한국다케다제약(주)	밀레니엄 파마슈티컬스 인코퍼레이티드	10-2136 208-0000	2022- 05-18	2032- 05-02
킨텔레스프리필드펜주(베톨리주맙)	베톨리주맙	한국다케다제약(주)	밀레니엄 파마슈티컬스 인코퍼레이티드	10-2014 512-0000	2022- 05-18	2032- 05-02
킨텔레스프리필드펜주(베톨리주맙)	베톨리주맙	한국다케다제약(주)	밀레니엄 파마슈티컬스 인코퍼레이티드	10-1884 406-0000	2022- 05-18	2032- 05-02
킨텔레스프리필드펜주(베톨리주맙)	베톨리주맙	한국다케다제약(주)	밀레니엄 파마슈티컬스 인코퍼레이티드	10-1875 155-0000	2022- 05-18	2032- 05-02
킨텔레스프리필드시린지주(베톨리주맙)	베톨리주맙	한국다케다제약(주)	밀레니엄 파마슈티컬스 인코퍼레이티드	10-2308 938-0000	2022- 05-18	2032- 05-02
킨텔레스프리필드시린지주(베톨리주맙)	베톨리주맙	한국다케다제약(주)	밀레니엄 파마슈티컬스 인코퍼레이티드	10-2136 208-0000	2022- 05-18	2032- 05-02
킨텔레스프리필드시린지주(베톨리주맙)	베톨리주맙	한국다케다제약(주)	밀레니엄 파마슈티컬스 인코퍼레이티드	10-2014 512-0000	2022- 05-18	2032- 05-02
킨텔레스프리필드시린지주(베톨리주맙)	베톨리주맙	한국다케다제약(주)	밀레니엄 파마슈티컬스 인코퍼레이티드	10-1884 406-0000	2022- 05-18	2032- 05-02
킨텔레스프리필드시린지주(베톨리주맙)	베톨리주맙	한국다케다제약(주)	밀레니엄 파마슈티컬스 인코퍼레이티드	10-1875 155-0000	2022- 05-18	2032- 05-02

제품명	주성분	특허권 등재자	등재특허권자	등재특허 번호	등재일자	존속기간 만료일
엠플루사정	소포스부비르, 벨파타스비르	길리어드사이언스 코리아(유)	길리애드 사이언시스, 인코포레이티드	10-2239196-0000	2022-05-17	2034-01-30
엠플루사정	소포스부비르, 벨파타스비르	길리어드사이언스 코리아(유)	길리애드 사이언시스, 인코포레이티드	10-1890400-0000	2022-05-17	2032-11-16
엠플루사정	소포스부비르, 벨파타스비르	길리어드사이언스 코리아(유)	길리애드 사이언시스, 인코포레이티드	10-1715981-0000	2022-05-17	2031-03-31
엠플루사정	소포스부비르, 벨파타스비르	길리어드사이언스 코리아(유)	길리애드 사이언시스, 인코포레이티드	10-1432860-0000	2022-05-17	2029-03-11
트리페릭액(시트르산피로인산철 황산나트륨공침물수화물)	시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물	제일약품(주)	(전용실시권자) 제일약품주식회사	10-2236714-0000	2022-05-16	2034-02-01
트리페릭주(시트르산피로인산철 황산나트륨공침물수화물)	시트르산피로인산철황산나트륨공침물수화물	제일약품(주)	(전용실시권자) 제일약품주식회사	10-2236714-0000	2022-05-16	2034-02-01
제미메트서방정50/1000밀리그램	메트포르민염산염, 제미글립틴 타르타르산염1.5수화물	(주)엘지화학	주식회사 엘지화학	10-2372408-0000	2022-05-11	2039-10-30
제미메트서방정50/500밀리그램	메트포르민염산염, 제미글립틴 타르타르산염1.5수화물	(주)엘지화학	주식회사 엘지화학	10-2372408-0000	2022-05-11	2039-10-30
제미메트서방정25/1000밀리그램	메트포르민염산염, 제미글립틴 타르타르산염1.5수화물	(주)엘지화학	주식회사 엘지화학	10-2372408-0000	2022-05-11	2039-10-30
루마카라스정120밀리그램(소토라십)	소토라십	암젠코리아유한회사	암젠 인크	10-2300499-0000	2022-05-11	2038-05-21
제미메트서방정25/500밀리그램	메트포르민염산염, 제미글립틴 타르타르산염1.5수화물	(주)엘지화학	주식회사 엘지화학	10-2372408-0000	2022-05-11	2039-10-30
제미글립정50밀리그램(제미글립틴타르타르산염1.5수화물)	제미글립틴타르타르산염1.5수화물	(주)엘지화학	주식회사 엘지화학	10-2372408-0000	2022-05-11	2039-10-30
레밋치구강봉해정2.5마이크로그램(날푸라핀염산염)	날푸라핀염산염	에스케이케미칼(주)	도레이 카부시카가이샤	10-1682965-0000	2022-05-11	2030-03-29
레밋치구강봉해정2.5마이크로그램(날푸라핀염산염)	날푸라핀염산염	에스케이케미칼(주)	도레이 카부시카가이샤	10-1682963-0000	2022-05-11	2029-10-23
코미나티주0.1mg/mL(5-11세용)(토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B 또는 DH1, 벡터: pST4-1525)	한국화이자제약(주)	비온테크 에스이/, 트론-트란슬라셔널레 온콜로지 안 데어 유니버시티츠메디진 데어 요하네스텐베르크-유니버시티트 마인츠 게마인뉘치게 게엠베하	10-2363368-0000	2022-05-10	2036-10-05
코미나티주0.1mg/mL(토지나메란)(사스코로나바이러스-2 mRNA 백신)	사스 코로나바이러스-2 스파이크 단백질 발현 메신저 리보핵산(토지나메란)(숙주: DH10B, 벡터: pST4-1525)	한국화이자제약(주)	비온테크 에스이/, 트론-트란슬라셔널레 온콜로지 안 데어 유니버시티츠메디진 데어 요하네스텐베르크-유니버시티트 마인츠 게마인뉘치게 게엠베하	10-2363368-0000	2022-05-10	2036-10-05

제품명	주성분	특허권 등재자	등재특허권자	등재특허 번호	등재일자	존속기간 만료일
코미나티주(토지나메란)(사스코 로나바이러스-2 mRNA 백신)	사스 코로나바이러스-2 스파이 크 단백질 발현 메신저 리보핵 산(토지나메란)(숙주: DH10B 또는 DH1, 벡터: pST4- 1525)	한국화이자제 약(주)	비온테크 에스이/, 트론-트란슬 라셔널레 온콜로지 안 데어 유니 버시티츠메디진 데어 요하네스 텐베르크-유니버시티트 마인츠 게마인뉘치게 게엠베하	10-2363 368-0000	2022- 05-10	2036- 10-05
레캄비스주사(릴피비린)	릴피비린(미분화)	(주)한국얀센	얀센 파마슈티카 엔.브이.	10-0817 453-0000	2022- 05-06	2023- 08-21
레캄비스주사(릴피비린)	릴피비린(미분화)	(주)한국얀센	얀센 사이언시즈 아일랜드 언리 미티드 컴퍼니	10-1406 879-0000	2022- 05-06	2027- 06-22
보카브리아주(카보테그라비르)	카보테그라비르	(주)글락소스 미스클라인	비이브 헬쓰케어 컴퍼니	10-1938 662-0000	2022- 05-03	2031- 09-15
보카브리아주(카보테그라비르)	카보테그라비르	(주)글락소스 미스클라인	비이브 헬쓰케어 컴퍼니/시오노 기세야쿠 가부시키가이샤	10-1363 875-0000	2022- 05-03	2026- 10-29
보카브리아정30밀리그램(카보테 그라비르나트륨)	카보테그라비르나트륨(미분화)	(주)글락소스 미스클라인	비이브 헬쓰케어 컴퍼니/시오노 기세야쿠 가부시키가이샤	10-1363 875-0000	2022- 05-03	2026- 10-29

특허권 직접관련성 심사정보

씨투스정50mg <특허 제2363727호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항	
청구항 1	습식과립법으로 제조한 과립을 포함하는 약제학적 조성물로서, 습식과립법은 결합액 용매로서 에탄올을 사용하는 것을 특징으로 하고, 과립은 프란루카스트, 계면활성제, 결합제 및 희석제를 포함하는 것을 특징으로 하며, 약제학적 조성물은 크로스포비돈, 전분글리콜산나트륨 및 크로스카르멜로오스나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택된 2종 이상의 붕해제를 포함하는 것을 특징으로 하며, 희석제는 유당과 미결정셀룰로오스이고, 결합제는 폴리비닐피롤리돈이며, 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜-15-히드록시스테아레이트와 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체인 것을 특징으로 하고, 1회 투여용량으로서 프란루카스트 70 mg 이하를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 6	제 1 항에 있어서, 희석제는 전체 조성물의 중량 대비 20~60% 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 7	제 1 항에 있어서, 결합제는 전체 조성물의 중량 대비 2~10% 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 8	제 1 항에 있어서, 계면활성제는 전체 조성물의 중량 대비 5~20% 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 9	제 1 항 및 제 6 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 포함하는 제제로서, 제제는 과립제, 정제, 구강붕해제, 츄어블정, 현탁정, 캡슐제, 세립제 또는 건조시럽제인 것을 특징으로 하는 제제.
직접관련 허가사항	- 제형

레테브모캡슐40/80밀리그램 <특허 제2143899호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항	
청구항 1	<p>식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물: 식 중:</p> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="flex: 1;"> <p style="text-align: center;">I</p> </div> <div style="flex: 2;"> <p>X1, X2, X3 및 X4는 독립적으로 CH, CF, CCH3 또는 N이 되, X1, X2, X3 및 X4 중 0, 1 또는 2개는 N이 고; A는 H, CN, Cl, CH3-, CH3CH2-, 사이클로프로필, -CH2CN 또는 -CH(CN)CH3이고; B는, (a) 수소, (b) 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환되는 C1-C6 알킬, (c) 하이드록시C2-C6 알킬-(알킬 부분은 1 내지 3개의 플루오로 또는 C3-C6 사이클로알킬리덴 고리로 선택적으로 치환됨), (d) 디하이드록시C3-C6 알킬-(알킬 부분은 C3-C6 사이클로알킬리덴 고리로 선택적으로 치환됨), (e) 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환되는 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-, (f) (R1R2N)C1-C6 알킬-(알킬 부분은 OH로 선택적으로 치환되고, R1 및 R2는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬(이는 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환됨)임); (g) hetAr1C1-C3 알킬-(hetAr1은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴 고리이고 1개 이상의 독립적으로 선택된 C1-C6 알킬 치환체로 선택적으로 치환됨); (h) (C3-C6 사이클로알킬)C1-C3 알킬-(상기 사이클로알킬은 OH로 선택적으로 치환됨), (i) (hetCyca)C1-C3 알킬-, (j) hetCyca-, (k) C3-C6 사이클로알킬-(상기 사이클로알킬은 OH로 선택적으로 치환됨), (l) (C1-C4 알킬)C(=O)O-C1-C6 알킬-(각각의 C1-C4 알킬 및 C1-C6 알킬 부분은 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 그리고 독립적으로 치환됨), 또는 (m) (R1R2N)C(=O)C1-C6 알킬-(R1 및 R2는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬(이는 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고; hetCyca-는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 가지며, OH, C1-C6 알킬(이는 1 내지 3개의</p> </div> </div>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

플루오로로부터 선택적으로 치환됨), 하이드록시C1-C6 알킬-, C1-C6 알콕시, (C1-C6 알킬)C(=O)-, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬- 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4-6원 복소환형 고리이거나, 또는 hetCycca는 옥소(oxo)로 치환되고; 고리 D는 (i) 2개의 고리 질소 원자를 갖는 포화 4-7 원 복소환형 고리, (ii) 2개의 고리 질소 원자를 가지며 산소인 제3 고리 헤테로원자를 선택적으로 갖는 포화 7-9 원 브릿징된 복소환형 고리, (iii) 2개의 고리 질소원자를 갖는 포화 7-11 원 헤테로스피로환형 고리, 또는 (iv) 2개의 고리 질소 원자를 갖는 포화 9-10 원 이환형 융합된 복소환형 고리이되, 각각의 상기 고리는 (a) 할로겐, OH, 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환된 C1-C3 알킬, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환된 C1-C3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기, (b) C3-C6 사이클로알킬리덴 고리, 또는 (c) 옥소기로 선택적으로 치환되고; E는, (a) 수소, (b) 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환되는 C1-C6 알킬, (c) 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환되는 (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-, (d) (C1-C6 알킬)C(=O)-(상기 알킬 부분은 1 내지 3개의 플루오로로 또는 RgRnN- 치환체(Rg 및 Rh는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임)로 선택적으로 치환됨), (e) 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환된 (하이드록시C2-C6 알킬)C(=O)-, (f) (C1-C6 알콕시)C(=O)-, (g) (C3-C6 사이클로알킬)C(=O)-(상기 사이클로알킬은 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, OH, 및 (C1-C6 알콕시)C1-C6알킬-로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나, 또는 상기 사이클로알킬은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로아릴 고리로 치환됨), (h) Ar1C1-C6 알킬-, (i) Ar1(C1-C6 알킬)C(=O)-(상기 알킬 부분은 OH, 하이드록시C1-C6 알킬-, C1-C6 알콕시, RmRnN- 또는 RmRnNCH2-(각각의 Rm 및 Rn는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임)로 선택적으로 치환됨), (j) hetAr2C1-C6 알킬-(알킬 부분은 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (k) hetAr2(C1-C6 알킬)C(=O)-(상기 알킬 부분은 OH, 하이드록시C1-C6 알킬- 또는 C1-C6 알콕시로 선택적으로 치환됨), (l) hetAr2C(=O)-, (m) hetCyc1C(=O)-, (n) hetCyc1C1-C6 알킬-, (o) R3R4NC(=O)-, (p) Ar1N(R3)C(=O)-, (q) hetAr2N(R3)C(=O)-, (r) (C1-C6 알킬)SO2-(알킬 부분은 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (s) Ar1SO2-, (t) hetAr2SO2-, (u) N-(C1-C6 알킬)피리디노닐, (v) Ar1C(=O)-, (w) Ar1O-C(=O)-, (x) (C3-C6 사이클로알킬)(C1-C6 알킬)C(=O)-, (y) (C3-C6 사이클로알킬)(C1-C6 알킬)SO2-(알킬 부분은 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (z) Ar1(C1-C6 알킬)SO2-, (aa) hetCyc1-O-C(=O)-, (bb) hetCyc1CH2C(=O)-, (cc) hetAr2, 또는 (dd) C3-C6 사이클로알킬이고; Ar1은 페닐이되, 이는 할로겐, CN, C1-C6 알킬(이는 1 내지 3개의 플루오로로로부터 선택적으로 치환됨), C1-C6알콕시(이는 1 내지 3개의 플루오로로로부터 선택적으로 치환됨), ReRfN-(Re 및 Rf는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임), (RpRqN)C1-C6 알콕시-(Rp 및 Rq는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임), 및 (hetAra)C1-C6 알킬-(hetAra는 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 갖는 5-6 원 헤테로아릴 고리임)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나, 또는 Ar1은 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로 원자를 갖는 5-6 원 복소환형 고리에 융합된 페닐 고리이고; hetAr2는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로아릴 고리 또는 1 내지 3개의 고리 질소 원자를 갖는 9-10 원 이환형 헤테로아릴 고리이고, hetAr2는 할로겐, CN, C1-C6 알킬(이는 1 내지 3개의 플루오로로로부터 선택적으로 치환됨), C1-C6 알콕시(이는 1 내지 3개의 플루오로로로부터 선택적으로 치환됨), (C1-C6 알콕시)C1-C6 알킬-(이는 1 내지 3개의 플루오로로로부터 선택적으로 치환됨), ReRfN-(Re 및 Rf는 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬임), OH, (C1-C6 알콕시)C1-C6 알콕시- 및 C3-C6 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; hetCyc1은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 4-6 원 포화 복소환형 고리이고, 상기 복소환형 고리는 C1-C6 알콕시 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; R3는 H 또는 C1-C6 알킬이고; 그리고 R4는 C1-C6 알킬이다.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량
- 효능 효과

청구항 2

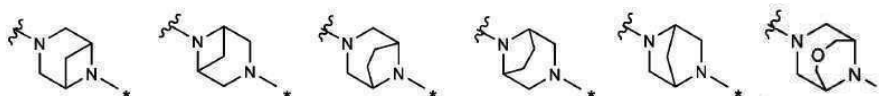
청구항 1에 있어서, 고리 D는 2개의 고리 질소 원자를 가지며 선택적으로 산소인 제3 고리 헤테로원자를 갖는 포화 7-8 원 브릿징된 복소환형 고리이고, 상기 고리는 (a) 할로겐, OH, 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환된 C1-C3 알킬, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 선택적으로 치환된 C1-C3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기, (b) C3-C6 사이클로알킬리덴 고리, 또는 (c) 옥소기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량

청구항 3

청구항 2에 있어서, 고리 D는 하기인, 화합물:

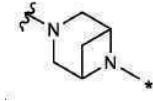


등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

또는 식 중, 상기 물결선은 X1, X2, X3 및 X4를 포함하는 고리에 대한 고리 D의 부착점을 나타내고, 그리고 상기 별표는 E에 대한 부착점을 나타낸다.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 4 청구항 3에 있어서, 고리 D는 하기인, 화합물:



직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 5 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, B는 하이드록시C2-C6 알킬-이고, 상기 알킬 부분은 C3-C6 사이클로알킬리덴 고리로 선택적으로 치환되는, 화합물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

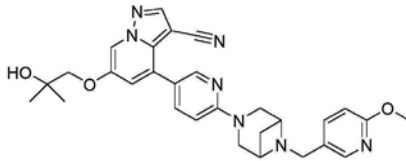
청구항 7 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, X1는 N이고, 그리고 X2, X3 및 X4는 CH인, 화합물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 8 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, A는 CN인, 화합물.

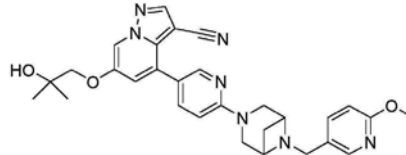
직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 9 청구항 1에 있어서, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물.



직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 10 청구항 9에 있어서, 인 화합물.



직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 15 청구항 1 내지 4 및 9 내지 14 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 16 청구항 15에 있어서, 암이 RET-관련된 암인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 17	청구항 16에 있어서, 상기 RET-관련된 암은 RET 유전자, RET 키나제 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준에서의 조절장애를 가지고 있는 암인, 억제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 18	청구항 16에 있어서, 상기 RET-관련된 암은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 억제학적 조성물: 폐암, 유두상 갑상선암, 수질 갑상선암, 분화된 갑상선암, 재발성 갑상선암, 난치성 분화된 갑상선암, 다중 내분비 신조직형성 유형 2A 또는 2B (MEN2A 또는 MEN2B, 각각), 크롬친화세포종, 부갑상선 과다형성, 유방암, 결장직장암, 유두상 신장 세포 암종, 위장 점막의 신경절신경종증, 및 자궁경부암.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 19	청구항 18에 있어서, 상기 폐암은 RET 융합 폐암이거나 또는 상기 암은 수질 갑상선암인, 억제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 20	청구항 18에 있어서, 상기 폐암은 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐암, 세기관지 폐 세포 암종, 또는 폐 선암종인, 억제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 21	청구항 15에 있어서, 경구 투여용으로 제형화되는, 억제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과

파센라프리필드시린지주20밀리그램 <특허 제2337601호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1	벤랄리주맙(benralizumab) 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는, 천식 환자의 천식 설문 점수(asthma questionnaire score)를 개선시키기 위한 약학 조성물로서, 1회 용량당 30 mg의 벤랄리주맙 또는 이의 항원 결합 단편이 상기 환자에게 투여되고, 벤랄리주맙 또는 이의 항원 결합 단편은 12주 동안 4주마다 1회 투여된 후에, 8주마다 1회 투여되고, 설문은 야간에 깨어남, 깨어났을 때의 증상, 활동 제한, 숨가쁨, 천명, 구급 약물이용, 주간 증상 빈도 및 중증도, 야간 증상 빈도 및 중증도, 활동 회피 및 제한, 천식 관련 불안, 및 피로로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 증상을 평가하는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과 - 용법·용량
청구항 2	제1항에 있어서, 설문은 야간에 깨어남, 깨어났을 때의 증상, 활동 제한, 숨가쁨, 천명, 및 구급 약물 이용을 평가하는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 3	제1항에 있어서, 설문은 주간 증상 빈도, 주간 증상 중증도, 및 야간 중증도를 평가하는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 4	제1항에 있어서, 천식 설문은 천식 조절 설문(ACQ)인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 5	제1항에 있어서, 천식 설문은 천식 조절 설문-6(ACQ-6)인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 6	제1항에 있어서, 천식 설문은 천식 환자 삶의 질 설문(AQLQ)인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 7	제1항에 있어서, 투여는 환자에서 천식 증상을 개선시키는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 8	제7항에 있어서, 천식 증상은 아간에 깨어남, 깨어났을 때의 증상, 활동 제한, 숨가쁨, 천명, 구급 약물 이용, 주간 증상 빈도 및 중증도, 야간 증상 빈도 및 중증도, 활동 회피 및 제한, 천식 관련 불안, 및 피로로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 9	제1항에 있어서, 환자의 ACQ 점수가 감소하는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 10	제1항에 있어서, 환자의 ACQ-6 점수가 감소하는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 12	제1항에 있어서, 천식이 호산구성 천식인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 13	제1항에 있어서, 환자는 300 세포/ μ l 이상의 혈중 호산구 수치를 갖는 것인 약학 조성물. 관련 허가사항
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 14	제1항에 있어서, 투여 전에 환자는 1.5 이상의 천식 조절 설문 점수를 갖는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 15	제1항에 있어서, 환자의 ACQ-6 점수는 벤랄리주맙 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후 감소하는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 16	제1항에 있어서, ACQ-6 점수는 0.5 이상 감소되는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 17	제16항에 있어서, ACQ-6 점수는 1 이상 감소되는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 19	제1항에 있어서, 환자는 고용량 흡입형 코르티코스테로이드(ICS)를 사용하는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 20	제1항에 있어서, 환자는 지속성 β 2 작용제(LABA)를 사용하는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 21	제1항에 있어서, 환자는 약화의 이력이 있는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 22	제21항에 있어서, 약화의 이력은 벤랄리주맙 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 전에 연간 2회 이상의 약화를 포함하는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 24	제1항에 있어서, 벤랄리주맙 또는 이의 항원 결합 단편은 비경구 투여되는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 용법·용량
청구항 25	제24항에 있어서, 벤랄리주맙 또는 이의 항원 결합 단편은 피하 투여되는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 용법·용량
청구항 26	제1항에 있어서, 벤랄리주맙 또는 이의 항원 결합 단편은 코르티코스테로이드 요법에 추가하여 투여되는 것인 약학 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 용법·용량

파센라프리필드시린지주30밀리그램 <특허 제2337599호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1	벤랄리주맙(benralizumab) 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는, 천식 환자에서 1초간 강제 호기량(FEV1)을 증가시키기 위한 약학적 조성물로서, 1회 용량당 30 mg의 벤랄리주맙 또는 이의 항원 결합 단편이 상기 환자에게 투여되고, 벤랄리주맙 또는 이의 항원 결합 단편은 12주 동안 4주마다 1회 투여된 후에, 8주마다 1회 투여되며, 그 투여는 환자의 FEV1을 증가시키는 것인 약학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과 - 용법·용량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 2 벤랄리주맙 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는, 천식을 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 1회 용량당 30 mg의 벤랄리주맙 또는 이의 항원 결합 단편이 천식 환자에게 투여되고, 벤랄리주맙 또는 이의 항원 결합 단편은 12주 동안 4주마다 1회 투여된 후에 8주마다 1회 투여되며, 투여 전에 환자는 300 세포/ μ l 이상의 혈중 호산구 수치를 갖는 것인 약학적 조성물.

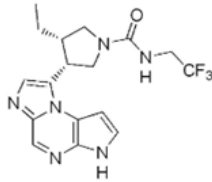
직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과
- 용법·용량

린버크서방정30밀리그램 <특허 제1785257호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 하기 화학식으로 표시되는 화합물.

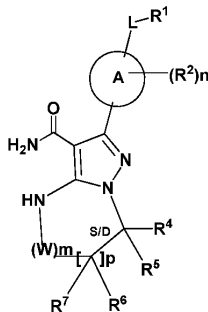


직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

브루킨사캡슐 <특허 제1793807호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 하기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염.
<화학식 I>



상기 식에서, A는 N, S 또는 O의 0-3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 방향족 고리이고; 각각의 W는 독립적으로 -(CH₂)- 또는 -C(O)-이고; L은 결합, CH₂ 또는 O이고; S/D는 단일 또는 이중 결합이고, 이중 결합인 경우에, R₅ 및 R₇은 부재하고; m은 0 또는 1-4의 정수이고; n은 0 또는 1-4의 정수이고, n이 1 초과인 경우에, 각각의 R₂는 상이할 수 있고; p는 0 또는 1-2의 정수이고, p가 0인 경우에, m은 0이 아니고, p가 1 초과인 경우에, 각각의 R₆ 및 각각의 R₇은 상이할 수 있고; R₁, R₄, R₅, R₆, 및 R₇은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 헤테로알킬, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 포화 또는 불포화 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 알킬닐, -CN, -NR₁₃R₁₄, -OR₁₃, -COR₁₃, -CO₂R₁₃, -CONR₁₃R₁₄, -C(=NR₁₃)NR₁₄R₁₅, -NR₁₃COR₁₄, -NR₁₃CONR₁₄R₁₅.

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

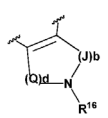
-NR13CO2R14, -SO2R13, -NR13SO2NR14R15, 또는 -NR13SO2R14이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 및 포화 또는 불포화 헤테로시클릴은 비치환되거나 1개 이상의 치환기 R16으로 치환되고, 여기서 (R4와 R5) 또는 (R4와 R6) 또는 (R6과 R7) 또는 (p가 2인 경우에 R6과 R6)은 이들이 부착된 원자와 함께, 비치환되거나 1개 이상의 치환기 R16으로 치환된 시클로알킬, 포화 또는 불포화 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고; R2는 할로겐, 알킬 또는 알콕시이고; R13, R14 및 R15는 각각 독립적으로 H, 헤테로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 포화 또는 불포화 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 여기서 (R13과 R14) 또는 (R14와 R15) 또는 이들 둘 다는 이들이 부착된 원자(들)와 함께 각각, 비치환되거나 1개 이상의 치환기 R16으로 치환된 포화 또는 불포화 헤테로사이클 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성할 수 있고; R16은 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 옥소, -CN, -OR', -NR'R", -COR', -CO2R', -CONR'R", -C(=NR')NR"R"', -NR'COR", -NR'CONR'R", -NR'CO2R', -SO2R', -SO2아릴, -NR'SO2NR"R"', 또는 -NR'SO2R"이고, 여기서 R', R", 및 R"'는 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴이고, 여기서 (R'와 R") 또는 (R"와 R"') 또는 이들 둘 다는 이들이 부착된 원자와 함께, 포화 또는 불포화 헤테로사이클, 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성할 수 있다.

직접관련 허가사항

- 조성분 및 그 규격

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 실시양태 중 하나 이상을 포함하는 화합물: (a) S/D가 이중 결합이고 R5 및 R7이 부재함; (b) R1이 H, 할로겐, 알콕시, 헤테로알킬, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 포화 또는 불포화 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 및 포화 또는 불포화 헤테로시클릴은 비치환되거나 1개 이상의 치환기 R16으로 치환됨; (c) p가 1이고 m이 0, 1 또는 2임; (d) A가 페닐임; (e) 각각의 R2가 독립적으로 할로겐, C1-C8 알킬, 또는 C1-C8 알콕시임; (f) R4 및 R6이 이들이 부착된 원자와 함께, 비치환되거나 1개 이상의 치환기 R16으로 치환된 시클로알킬, 포화 또는 불포화 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성함; (g) R4 및 R6이 이들이 부착된 원자와 함께, 하기 화학식:



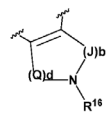
의 고리를 형성하고, 여기서 Q는 -CH2-이고; J는 -CH2-이고; d 및 b는 각각 독립적으로 0 또는 1-4의 정수임; (h) S/D가 단일 결합임; 및 (i) p가 0이고 R6 및 R7이 부재함.

직접관련 허가사항

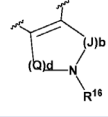
- 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

청구항 3

제1항에 있어서, (i) S/D가 이중 결합이고 R5 및 R7이 부재하고; R1이 H, 할로겐, 알콕시, 헤테로알킬, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 포화 또는 불포화 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 및 포화 또는 불포화 헤테로시클릴은 비치환되거나 1개 이상의 치환기 R16으로 치환되고; R16이 할로겐, C1-C8 알킬, 또는 C1-C8 알콕시이거나; 또는 (ii) S/D가 이중 결합이고 R5 및 R7이 부재하고; p가 1이고 m이 0, 1 또는 2이거나; 또는 (iii) S/D가 이중 결합이고 R5 및 R7이 부재하고; p가 1이고 m이 0, 1 또는 2이고; A가 페닐이고; 각각의 R2가 독립적으로 할로겐, C1-C8 알킬, 또는 C1-C8 알콕시이거나; 또는 (iv) S/D가 이중 결합이고 R5 및 R7이 부재하고; R4 및 R6이 이들이 부착된 원자와 함께, 비치환되거나 1개 이상의 치환기 R16으로 치환된 시클로알킬, 포화 또는 불포화 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성하거나; 또는 (v) S/D가 이중 결합이고 R5 및 R7이 부재하고; R4 및 R6이 이들이 부착된 원자와 함께, 비치환되거나 1개 이상의 치환기 R16으로 치환된 시클로알킬, 포화 또는 불포화 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성하고; A가 페닐이고; 각각의 R2가 독립적으로 할로겐, C1-C8 알킬, 또는 C1-C8 알콕시이거나; 또는 (vi) S/D가 이중 결합이고 R5 및 R7이 부재하고; R4 및 R6이 이들이 부착된 원자와 함께, 비치환되거나 1개 이상의 치환기 R16으로 치환된 시클로알킬, 포화 또는 불포화 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성하고; p가 1이고 m이 0, 1 또는 2이고; A가 페닐이고; 각각의 R2가 독립적으로 할로겐, C1-C8 알킬, 또는 C1-C8 알콕시이고; R4 및 R6이 이들이 부착된 원자와 함께 하기 화학식:



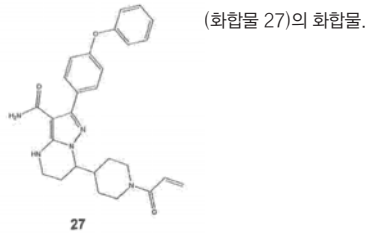
의 고리를 형성하고, 여기서 Q가 -CH2-이고; J가 -CH2-이고; d 및 b가 각각 독립적으로 0 또는 1-4의 정수이거나; 또는 (vii) S/D가 이중 결합이고 R5 및 R7이 부재하고; R4 및 R6이 이들이 부착된 원자와 함께, 비치환되거나 1개 이상의 치환기 R16으로 치환된 시클로알킬, 포화 또는 불포화 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴 고리로부터 선택된 고리를 형성하고; p가 1이고 m이 0, 1 또는 2이고; A가 페닐이고; 각각의 R2가 독립적으로 할로겐, C1-C8 알킬, 또는 C1-C8 알콕시이고; R4 및 R6이 이들이 부착된 원자와 함께 하기 화학식:



의 고리를 형성하고, 여기서 Q가 -CH2-이고; J가 -CH2-이고; d 및 b가 각각 독립적으로 0 또는 1-4의 정수이고; R1이 H, 할로겐, 알콕시, 헤테로알킬, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 포화 또는 불포화 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 아릴, 및 포화 또는 불포화 헤테로시클릴은

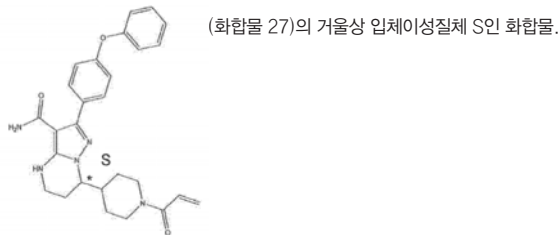
등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 9 제5항에 있어서, R4가 1-아크릴로일피페리딘-4-일인 화학식:



직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 10 제5항에 있어서, R4가 1-아크릴로일피페리딘-4-일인 구조:



직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 13 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염. <생략, 특허등록공보 참고>

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 15 제1항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염. <생략, 특허등록공보 참고>

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 16 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, Btk 키나제 검정에서 10 uM 이하의 IC50에 상응하는 Btk-억제 활성을 갖는 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 17 단위 투여 형태의 치료 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 바람직하지 않은 Btk 활성과 연관된 질환의 치료를 위한 제약 조성물이며, 여기서 질환은 자가면역 질환 또는 암인 것인, 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 19 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 N-옥시드를 포함하는, 바람직하지 않은 Btk 활성과 연관된 질환의 치료를 위한 제약 조성물이며, 여기서 질환은 자가면역 질환 또는 암인 것인, 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 20 제19항에 있어서, 질환이, 만성 림프구성 림프종, 비호지킨 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 여포성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병으로부터 선택된 B-세포 증식성 장애인 것인, 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 효능·효과

킨텔레스프리필드펜주/킨텔레스프리필드시린지주 <특허 제2308938호>**등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항**

청구항 11	제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법을 사용하여 제조된 염증성 장질환 치료 또는 예방용 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과

킨텔레스프리필드펜주/킨텔레스프리필드시린지주 <특허 제2136208호>**등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항**

청구항 1	6 내지 7의 pH를 갖고 적어도 100 mg/ml의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 포함하는 액체 약제학적 제형을 포함하는 사전충전된 주사기로서, 주사기는 25G, 26G, 27G, 28G, 29G, 또는 30G 바늘을 포함하고, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 서열번호 2의 아미노산 20 내지 140을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 4의 아미노산 20 내지 131 또는 서열번호 5의 아미노산 21 내지 132를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 사전충전된 주사기.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 4	제1항에 있어서, 상기 항체가 베돌리주맙(vedolizumab)인, 사전충전된 주사기.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 5	제1항에 있어서, 주사기가 단일 용량의 항체를 포함하는, 사전충전된 주사기.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 6	제5항에 있어서, 상기 단일 용량이 적어도 100 mg의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 포함하는, 사전충전된 주사기.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 7	제5항에 있어서, 상기 단일 용량이 108 mg의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 포함하는, 사전충전된 주사기.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상

킨텔레스프리필드펜주/킨텔레스프리필드시린지주 <특허 제2014512호>**등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항**

청구항 1	인간화된 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 포함하는 인간 환자의 염증성 장질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 서열번호 8의 상보성 결정 영역1 (CDR1), 서열번호 9의 CDR2 및 서열번호 10의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 서열번호 11의 CDR1, 서열번호 12의 CDR2 및 서열번호 13의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 상기 항체는 2주마다 108 mg의 용량으로 인간 환자에게 피하 투여되는 것인 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과 - 용법·용량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 2	인간화된 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 포함하는 인간 환자의 염증성 장질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 서열번호 8의 CDR1, 서열번호 9의 CDR2 및 서열번호 10의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 서열번호 11의 CDR1, 서열번호 12의 CDR2 및 서열번호 13의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 상기 항체는, 300mg의 항체를 정맥내 제1 투약하고, 제1 투약 후 2주째에 300mg의 항체를 정맥내 제2 투약하고, 상기 제1 투약 후 6주째에 108 mg의 항체를 피하 투여하고 그 다음부터 2주마다 피하 투여하는 것을 포함하는 투약 요법에 따라 투여되는 것인 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과 - 용법·용량
청구항 3	제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체가 서열번호 2의 아미노산 20 내지 140을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 4의 아미노산 20 내지 131을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 4	제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체는 IgG1 아이소타입인 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 5	제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체가 서열번호 2의 아미노산 20 내지 470을 포함하는 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 20 내지 238을 포함하는 경쇄를 포함하는, 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 6	제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체는 베돌리주맙(vedolizumab)인, 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 7	제1항 또는 제2항에 있어서, 염증성 장질환은 크론병 또는 궤양성 대장염인, 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 8	제7항에 있어서, 상기 궤양성 대장염은 보통(moderate) 내지 중증(severe)의 활성 궤양성 대장염인, 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 9	제7항에 있어서, 상기 투약 요법은 궤양성 대장염에 걸린 인간 환자에서 점막 치유를 야기하는 것인, 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 10	제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 인간 환자는 염증성 장질환에 대해 이전에 적어도 한 종의 코르티코스테로이드로 치료를 받았던 환자인, 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 11	제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 인간 환자는 면역조절제, 코르티코스테로이드, 또는 중앙 과사 인자-알파 길항 물질 중 적어도 하나에 의한 치료에 대해 적절한 반응이 결여되었거나, 치료에 대한 반응이 손실되었거나, 또는 치료에 대해 불내성(intolerant)이었던 환자인, 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 12	제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 투약 요법은 코르티코스테로이드 사용의 감소, 제거 또는 감소 및 제거를 야기하는 것인, 약제학적 조성물.

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

청구항 13 제6항에 있어서, 상기 인간 환자는 염증성 장질환에 대해 이전에 적어도 한 종의 글루코스테로이드로 치료를 받았던 환자인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 14 제6항에 있어서, 상기 인간 환자는 면역조절제, 글루코스테로이드, 또는 중앙 과사 인자-알파 길항물질 중 적어도 하나에 의한 치료에 대해 적절한 반응이 결여되었거나, 치료에 대한 반응이 손실되었거나, 또는 치료에 대해 불내성(intolerant)이었던 환자인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 15 제6항에 있어서, 상기 투약 요법은 글루코스테로이드 사용의 감소, 제거 또는 감소 및 제거를 야기하는 것인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

킨텔레스프리필드펜주/킨텔레스프리필드시린지주 <특허 제1884406호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 100 mg/ml 내지 180 mg/ml 농도의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체, 시트레이트, 적어도 한 종의 유리 아미노산, 완충제 및 계면활성제를 포함하고, 상기 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 서열번호 11을 포함하는 CDR1, 서열번호 12를 포함하는 CDR2 및 서열번호 13을 포함하는 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 서열번호 8을 포함하는 CDR1, 서열번호 9를 포함하는 CDR2 및 서열번호 10을 포함하는 CDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 IgG1 아이소타입인 안정적인 액체 제형으로서, 상기 제형은 6 내지 7의 pH를 갖고, 상기 제형은 40°C에서 4 주 동안 저장 후 크기 배제크로마토그래피(SEC)에 의해 결정될 때 95% 이상의 모노머 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 갖는, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 2 제1항에 있어서, 상기 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체 대 시트레이트의 몰 비는 1:4 내지 1:100인, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 3 제1항에 있어서, 상기 유리 아미노산은 히스티딘, 알라닌, 알기닌, 글라이신 및 글루탐산으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 4 제1항에 있어서, 시트레이트 대 상기 계면활성제의 몰 비는 3:1 내지 156:1인, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 5 제1항에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리솔베이트 80인, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 성상

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 6	100 mg/ml 내지 180 mg/ml 농도의 항- α 4 β 7 항체, 시트레이트, 히스티딘, 알기닌 및 폴리솔베이트 80을 포함하고, 상기 항- α 4 β 7 항체는 서열번호 11을 포함하는 CDR1, 서열번호 12를 포함하는 CDR2 및 서열번호 13을 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 서열번호 8을 포함하는 CDR1, 서열번호 9를 포함하는 CDR2 및 서열번호 10을 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 안정적인 액체 제형으로서, 상기 제형은 6 내지 7의 pH를 갖고, 상기 제형은 40°C에서 4주 동안 저장 후 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 결정될 때 95% 이상의 모노머 항- α 4 β 7 항체를 갖는, 안정적인 액체 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 7	제1항에 있어서, 상기 항체는 베돌리주맙(vedolizumab)인, 안정적인 액체 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 8	제6항에 있어서, 상기 항체는 베돌리주맙(vedolizumab)인, 안정적인 액체 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 9	제1항에 있어서, 상기 시트레이트의 농도는 20 mM 내지 30 mM인, 안정적인 액체 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 10	제1항에 있어서, 상기 유리 아미노산은 50 mM 내지 150 mM 농도의 알기닌인, 안정적인 액체 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 11	제1항에 있어서, 상기 완충제는 히스티딘인, 안정적인 액체 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 12	제11항에 있어서, 히스티딘의 농도는 25 mM 내지 65 mM인, 안정적인 액체 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 13	제1항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 2의 아미노산 20 내지 140을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호 4의 아미노산 20 내지 131을 포함하는, 안정적인 액체 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 14	제1항에 있어서, 상기 제형은 6.2 내지 6.8의 pH를 갖는, 안정적인 액체 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 15	제1항에 있어서, 응집물 함체가 2.5% 미만인, 안정적인 액체 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 16	140 mg/ml 내지 170 mg/ml의 항- α 4 β 7 항체, 20 mM 내지 30 mM 시트레이트, 10 mM 내지 75 mM 히스티딘, 0.01%(w/v) 내지 0.5%(w/v) 폴리솔베이트 80 및 50 mM 내지 150 mM 알기닌을 포함하고, 상기 항- α 4 β 7 항체는 서열번호 11을 포함하는 CDR1, 서열번호 12를 포함하는 CDR2 및 서열번호 13을 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄가변 영역을 포함하고, 서열번호 8을 포

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

함하는 CDR1, 서열번호 9를 포함하는 CDR2 및 서열번호 10을 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 IgG1 아이소타입인 안정적인 액체 제형으로서, 상기 제형은 6.1 내지 6.9의 pH를 갖고, 상기 제형은 40°C에서 4주 동안 저장 후 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 결정될 때 95% 이상의 모노머 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 갖는, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 17 제16항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 2의 아미노산 20 내지 140을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호 4의 아미노산 20 내지 131을 포함하는, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 18 제16항에 있어서, 상기 항체는 베돌리주맙(vedolizumab)인, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 19 제1항에 있어서, 5°C에서 12개월 후 상기 안정적인 액체 제형은 1.0%(w/v) 미만의 항체 응집물 형성을 갖는, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 20 제6항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 2의 아미노산 20 내지 140을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호 4의 아미노산 20 내지 131을 포함하는, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 21 제6항에 있어서, 108 mg의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체의 용량을 포함하는, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 22 제1항에 있어서, 108 mg의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체의 용량을 포함하는, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 23 제1항에 있어서, 상기 계면활성제 대 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체의 몰 비는 0.7:1 내지 2.0:1인, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 24 제16항에 있어서, 108 mg의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체의 용량을 포함하는, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 25 제6항에 있어서, 150 mg/ml 내지 170mg/ml의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 포함하고, 상기 항체는 IgG1 아이소타입인, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 26 제6항에 있어서, 히스티딘의 농도는 25 mM 내지 50 mM인, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 27 제26항에 있어서, 알기닌의 농도는 50 mM 내지 150 mM인, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 28 제26항에 있어서, 시트레이트의 농도는 5 mM 내지 50 mM인, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 29 제5항에 있어서, 0.1% 내지 0.3% (w/v) 폴리솔베이트 80을 포함하는, 안정적인 액체 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

킨텔레스프리필드펜주/킨텔레스프리필드시린지주 <특허 제1875155호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 염증성 장질환을 치료하기 위한 안정적인 액체 약제학적 제형으로서, 상기 제형이 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체, 시트레이트 및 적어도 한 종의 유리 아미노산을 포함하고, 상기 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 서열번호 11을 포함하는 상보성 결정 영역1 (CDR1), 서열번호 12를 포함하는 CDR2 및 서열번호 13을 포함하는 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 서열번호 8을 포함하는 CDR1, 서열번호 9를 포함하는 CDR2 및 서열번호 10을 포함하는 CDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 안정적인 액체 약제학적 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 2 제1항에 있어서, 상기 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체 대 시트레이트의 몰 비는 1:4 내지 1:100인, 안정적인 액체 약제학적 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 3 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 유리 아미노산은 히스티딘, 알라닌, 알기닌, 글라이신, 글루탐산 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 안정적인 액체 약제학적 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 4 제1항 또는 제2항에 있어서, 계면활성제를 더 포함하는, 안정적인 액체 약제학적 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 5 제4항에 있어서, 시트레이트 대 상기 계면활성제의 몰 비는 3:1 내지 156:1인, 안정적인 액체 약제학적 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

청구항 6 제4항에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 80, 폴록사머 또는 이들의 조합물인, 안정적인 액체 약제학적 제형.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 성상

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 7	제6항에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리솔베이트 80이고, 폴리솔베이트 80의 농도는 0.01%(w/v) 내지 0.5%(w/v)인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 8	제1항 또는 제2항에 있어서, 시트레이트의 농도는 5 mM 내지 50 mM인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 9	염증성 장질환을 치료하기 위한 안정적인 액체 약제학적 제형으로서, 상기 제형이 적어도 60 mg/ml 내지 190mg/ml의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체, 항산화제 또는 킬레이터(chelator) 및 적어도 한 종의 유리 아미노산을 포함하고, 상기 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 서열번호 11을 포함하는 상보성 결정 영역1 (CDR1), 서열번호 12를 포함하는 CDR2 및 서열번호 13을 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 서열번호 8을 포함하는 CDR1, 서열번호 9를 포함하는 CDR2 및 서열번호 10을 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 10	염증성 장질환을 치료하기 위한 안정적인 액체 약제학적 제형으로서, 상기 제형이 적어도 60 mg/ml 내지 190mg/ml의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체, 항산화제 또는 킬레이터(chelator) 및 적어도 한 종의 유리 아미노산을 포함하고, 상기 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 서열번호 11을 포함하는 상보성 결정 영역1 (CDR1), 서열번호 12를 포함하는 CDR2 및 서열번호 13을 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 서열번호 8을 포함하는 CDR1, 서열번호 9를 포함하는 CDR2 및 서열번호 10을 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 제형은 6.1 내지 7.0의 pH를 갖는, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 11	제9항 또는 제10항에 있어서, 150 mg/ml 내지 180 mg/ml의 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체를 포함하는, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 12	제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 항산화제 또는 킬레이터는 시트레이트 또는 EDTA인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 13	제12항에 있어서, 상기 항산화제 또는 킬레이터는 시트레이트인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 14	제13항에 있어서, 상기 시트레이트의 농도는 5 mM 내지 50 mM인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 15	제9항 또는 제10항에 있어서, 계면활성제를 더 포함하는, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 16	제15항에 있어서, 상기 계면활성제:항체의 몰 비는 0.7:1 내지 2.0:1인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 17	제15항에 있어서, 상기 항산화제 또는 킬레이트 대 계면활성제의 몰 비는 3:1 내지 156:1인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 18	제15항에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 80, 폴록사머 또는 이들의 조합물인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 19	제18항에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리솔베이트 80이고, 폴리솔베이트 80의 농도는 0.01%(w/v) 내지 0.5%(w/v)인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 20	제9항 또는 제10항에 있어서, 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체, 시트레이트, 히스티딘, 알기닌 및 폴리솔베이트 80을 포함하고, 상기 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체는 서열번호 11을 포함하는 상보성 결정 영역1 (CDR1), 서열번호 12를 포함하는 CDR2 및 서열번호 13을 포함하는 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 서열번호 8을 포함하는 CDR1, 서열번호 9를 포함하는 CDR2 및 서열번호 10을 포함하는 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 21	제20항에 있어서, 상기 항- $\alpha 4\beta 7$ 항체의 농도는 적어도 140 mg/ml인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 22	제20항에 있어서, 히스티딘의 농도는 10 mM 내지 75 mM인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 23	제20항에 있어서, 알기닌의 농도는 50 mM 내지 150 mM인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 24	제20항에 있어서, 시트레이트의 농도는 5 mM 내지 50 mM인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 25	제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 서열번호 2의 아미노산 20 내지 140을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 4의 아미노산 20 내지 131 또는 서열번호 5의 아미노산 21 내지 132를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 26	제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 베톨리주맙(vedolizumab)인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상

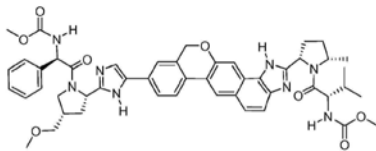
등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 27	제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항의 안정적인 액체 약제학적 제형 및 이의 사용을 위한 설명서를 포함하는 염증성 장질환을 치료하기 위한 사전-충진된(pre-filled) 주사기.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과 - 성상
청구항 28	제27항에 있어서, 상기 안정적인 액체 약제학적 제형은 108 mg의 항체를 포함하는, 사전-충진된 주사기.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 29	제1항, 제2항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 장질환은 크론병 또는 궤양성 대장염인, 안정적인 액체 약제학적 제형.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과 - 성상
청구항 30	제27항에 있어서, 상기 염증성 장질환은 크론병 또는 궤양성 대장염인, 사전-충진된 주사기.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과 - 성상

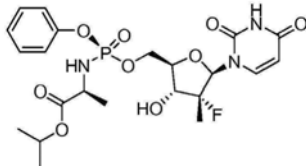
엠플루사정 <특허 제2239196호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 a) 15% 내지 25% w/w의, 코포비돈에 의해 형성된 중합체 매트릭스 내에 분산된 화합물 I을 포함하는 고체 분산액이며, 여기서 고체 분산액 중 화합물 I 대 코포비돈의 중량비는 1:1이고 화합물 I은 하기 화학식을 갖는 무정형인 고체 분산액;



b) 35% 내지 45% w/w의, 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 및 23.3에서의 XRPD 2θ-반사 (°± 0.20)를 특징으로 하며, 하기 화학식을 갖는 결정질인 소포스부비르;



c) 30% 내지 40% w/w의 미세결정질 셀룰로스; d) 1% 내지 5% w/w의 크로스카르멜로스 소듐; 및 e) 0.5% 내지 2.5% w/w의 스테아르산마그네슘을 포함하는, C형 간염의 치료를 위한 고정 용량 조합 정제의 형태인 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 2 제1항에 있어서, 40% w/w의 소포스부비르를 포함하는 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 3 제1항에 있어서, 20% w/w의 고체 분산액을 포함하는 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 4 제1항에 있어서, 35.5% w/w의 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

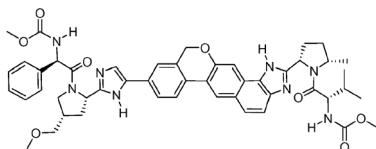
청구항 5 제1항에 있어서, 3% w/w의 크로스카르멜로스 소듐을 포함하는 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

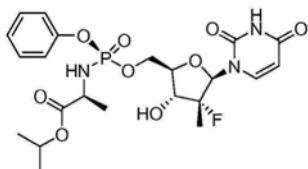
청구항 6 제1항에 있어서, 1.5% w/w의 스테아르산마그네슘을 포함하는 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 7 a) 20% w/w의, 코포비돈에 의해 형성된 중합체 매트릭스 내에 분산된 화합물 I을 포함하는 고체 분산액이며, 여기서 고체 분산액 중 화합물 I 대 코포비돈의 중량비는 1:1이고 화합물 I은 하기 화학식을 갖는 무정형인 고체 분산액;



b) 40% w/w의, 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 및 23.3에서의 XRPD 2θ-반사 (± 0.2θ)를 특징으로 하며, 하기 화학식을 갖는 결정질인 소포스부비르;

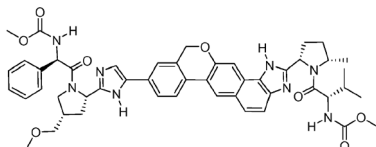


c) 35.5% w/w의 미세결정질 셀룰로스; d) 3% w/w의 크로스카르멜로스 소듐; 및 e) 1.5% w/w의 스테아르산마그네슘을 포함하는, C형 간염의 치료를 위한 고정 용량 조합 정제의 형태인 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

- 효능·효과

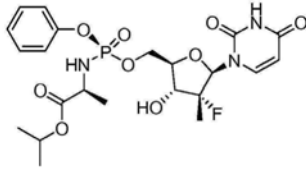
청구항 8 a) 200 mg의, 코포비돈에 의해 형성된 중합체 매트릭스 내에 분산된 화합물 I을 포함하는 고체 분산액이며, 여기서 고체 분산액 중 화합물 I 대 코포비돈의 중량비는 1:1이고 화합물 I은 하기 화학식을 갖는 무정형인 고체 분산액;



b) 400 mg의, 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 및 23.3에서의 XRPD 2θ-반사 (± 0.2θ)를 특징으로 하며, 하기 화학식을 갖는 결정질인 소포스부비르;

c) 355 mg의 미세결정질 셀룰로스; d) 30 mg의 크로스카르멜로스 소듐; 및 e) 15 mg의 스테아르산마그네슘을 포함하는, C형 간염의 치료를 위한 고정 용량 조합 정제의 형태인 제약 조성물.

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항



직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 9 제8항에 있어서, 정제가 필름 코팅을 포함하는 것인 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

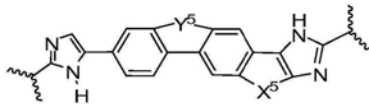
청구항 10 제9항에 있어서, 필름 코팅이 폴리비닐알콜-기재 코팅인 제약 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

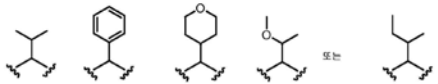
엠펙루사정 <특허 제1890400호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

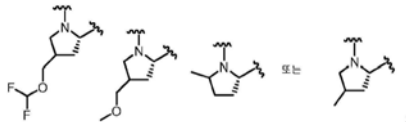
청구항 1 하기 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:
 $E^{1a}-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-W^{1a}-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-E^{1b}$ (I) [식 중, W1a는



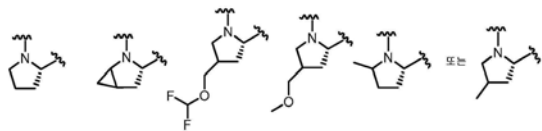
이고, W1a는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; Y5는 -O-CH2- 또는 -CH2-O- 이고; X5는 -CH2-CH2- 또는 -CH=CH- 이고; E1a는 -N(H)(알콕시카르보닐), -N(H)(시클로알킬카르보닐) 또는 -N(H)(시클로알킬옥시카르보닐) 이고; 또는 E1a-V1a는 합쳐서 R9a이고; E1b는 -N(H)(알콕시카르보닐), -N(H)(시클로알킬카르보닐) 또는 -N(H)(시클로알킬옥시카르보닐) 이고; 또는 E1b-V1b는 합쳐서 R9b이고; V1a 및 V1b는 각각 하기로부터 독립적으로 선택되고:



P1a는 하기로부터 선택되고:

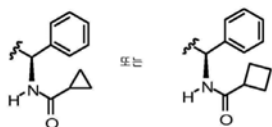


P1b는 하기로부터 선택되고:



등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

R9a 및 R9b는 각각 독립적으로 하기임:

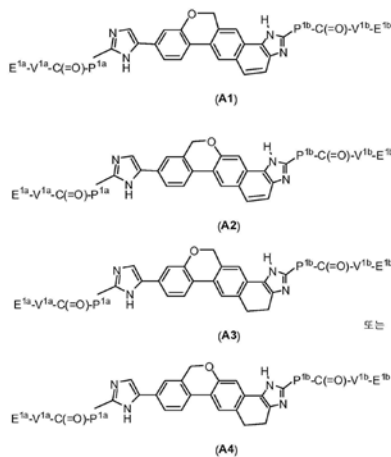


직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



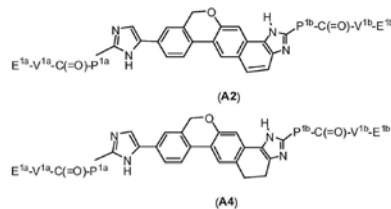
[여기서, 상기 화학식 A1, A2, A3 및 A4 에 나타난 이미다졸 고리는 할로, 할로알킬, 시아노 및 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환됨].

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 3

제 1 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[여기서, 상기 화학식 A2 및 A4 에 나타난 이미다졸 고리는 할로, 할로알킬, 시아노 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환됨].

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, E1a 및 E1b 중 적어도 하나는 -N(H)(알콕시카르보닐)인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, E1a 및 E1b 중 적어도 하나는 -N(H)C(=O)OMe인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 6 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, E1a 및 E1b 모두는 -N(H)C(=O)OMe인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

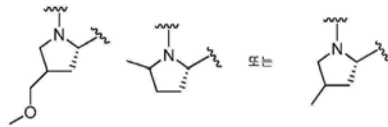
직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 10 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, V1a 및 V1b 중 적어도 하나는 하기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



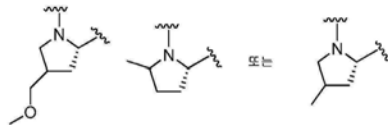
직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 12 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, P1a 및 P1b 중 적어도 하나는 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



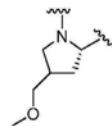
직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 13 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, P1a 및 P1b는 각각 하기로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

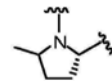


직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 15 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, P1a 및 P1b 중 하나는 하기이고,

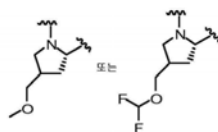


제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, P1a 및 P1b 중 하나는 하기이고,



직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 16 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, P1a 및 P1b 중 적어도 하나는 하기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

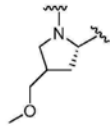


등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 17

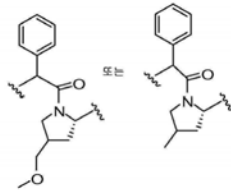
제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, P1a 및 P1b 중 적어도 하나는 하기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 18

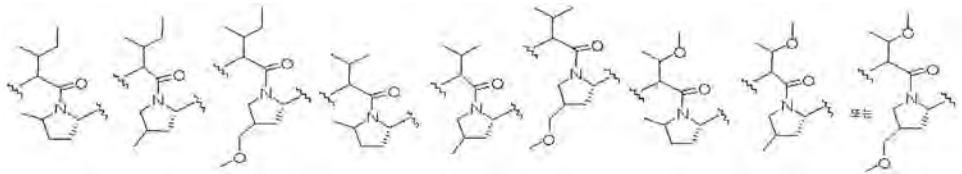
제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, -V1a-C(=O)-P1a- 및 -P1b-C(=O)-V1b- 중 적어도 하나는 하기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 19

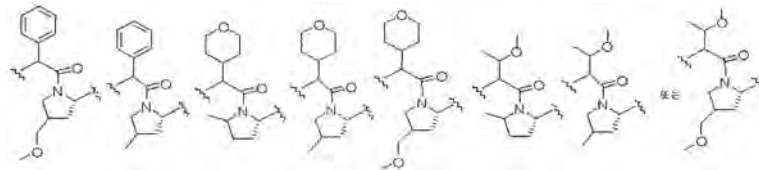
제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, -V1a-C(=O)-P1a- 및 -P1b-C(=O)-V1b- 중 적어도 하나는 하기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



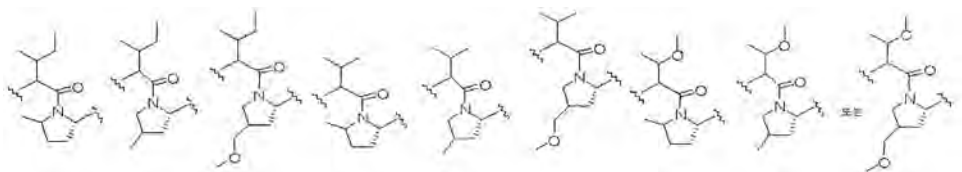
직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 21

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, -V1a-C(=O)-P1a- 및 -P1b-C(=O)-V1b- 중 하나는 하기이고,



-V1a-C(=O)-P1a- 및 -P1b-C(=O)-V1b- 중 다른 하나는 하기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

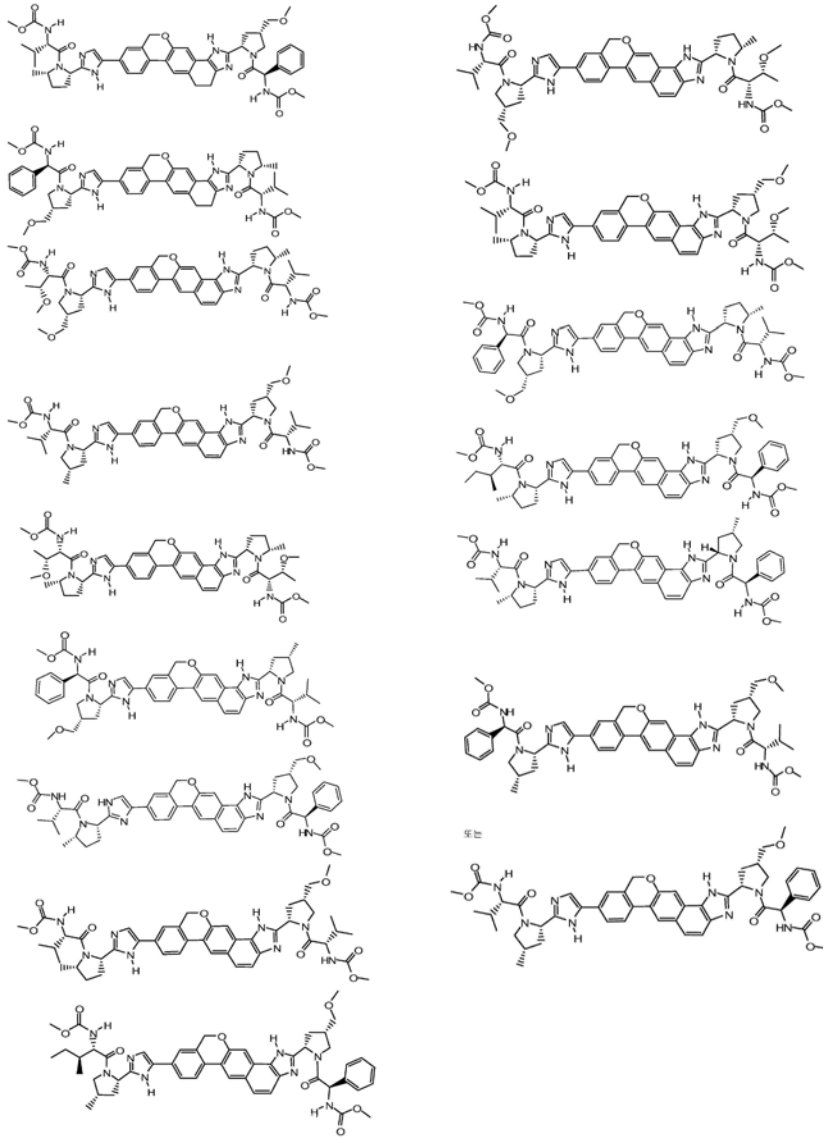


직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 22

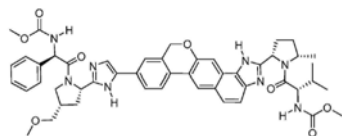
제 1 항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 23

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



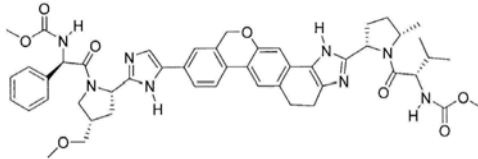
직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 25 제1 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, C 형 간염의 치료를 위한 약학적 조성물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 26 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, C 형 간염의 치료를 위한 약학적 조성물:



직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 27 제 25 항 또는 제 26 항에 있어서, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량

청구항 28 제 26 항에 있어서, 소포스부비어 (sofosbuvir)를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량

청구항 31 제 25 항, 제 26 항, 및 제 28 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, C 형 간염의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서의 C 형 간염의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물.

직접관련 허가사항
- 효능·효과

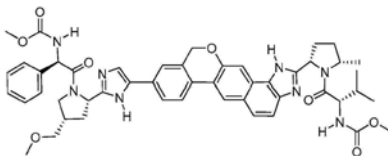
청구항 32 제 25 항, 제 26 항 및 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, C 형 간염의 치료를 필요로 하는 인간 환자에서의 C 형 간염의 치료를 위해 HCV NS5B 폴리머라아제 억제제와 조합하여 사용하기 위한 약학적 조성물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 34 제 31 항에 있어서, 리바비린과 조합하여 사용하기 위한 약학적 조성물.

직접관련 허가사항
- 용법·용량

청구항 35 하기 화학식의 화합물

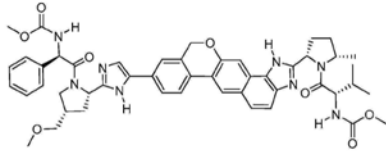


또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 HCV NS5B 폴리머라아제 억제제와 조합하여 포함하는, C 형 간염의 치료를 위한 약학적 조성물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

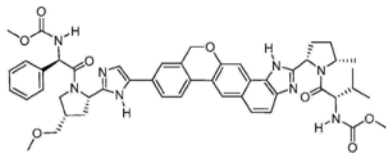
청구항 36 하기 화학식의 화합물



을 HCV NS5B 폴리머라아제 억제제와 조합하여 포함하는, C 형 간염의 치료를 위한 약학적 조성물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

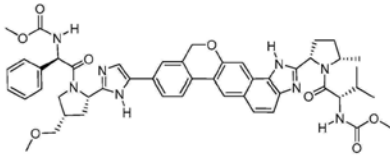
청구항 37 하기 화학식의 화합물



을 포함하는, C 형 간염의 치료를 위한 약학적 조성물.

직접관련 허가사항
- 효능·효과

청구항 39 하기 화학식의 화합물



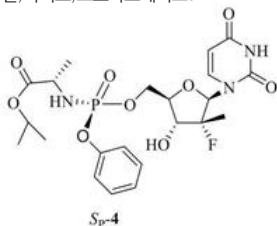
을 소포스부비어와 조합하여 포함하는, C 형 간염의 치료를 위한 약학적 조성물.

직접관련 허가사항
- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

엔클루사정 <특허 제1715981호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 6 6.1 및 12.7에서 XRPD 2θ-반사(±0.2°)를 갖는 아래 식 SP-4로 표시되는 결정성 (S)-이소프로필 2-(((S)-((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로판오에이트:



등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 7 청구항 6에 있어서, 8.2, 10.4, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8, 및 23.3에서 XRPD 2θ-반사 (±0.2°)를 더 갖는, 결정성 (S)-이소프로필 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 8 청구항 6 또는 청구항 7에 기재된 결정성 (S)-이소프로필 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 및 약제학적으로 허용가능한 매체를 포함하는, C형 간염 바이러스 (HCV) 감염 치료용 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 9 청구항 8에 있어서, 또 다른 항바이러스제를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 11 청구항 9에 있어서, 또 다른 항바이러스제가 HCV NS5A 억제제인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

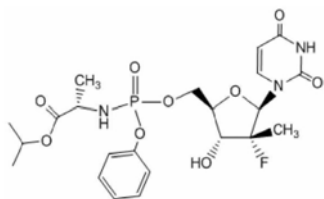
청구항 15 청구항 8에 있어서, 약제학적 조성물이 정제인, 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

엠플루사정 <특허 제1432860호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 그의 인(phosphorous)에 대한 입체이성질체:



직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 2 청구항 1의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용되는 매질을 포함하는 조성물.

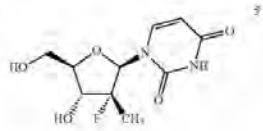
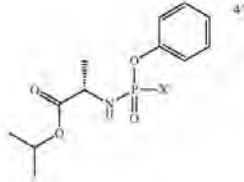
직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 3 유효량의 청구항 1의 화합물 또는 그의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용되는 매질을 포함하는 C형 간염 바이러스 감염 치료용 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

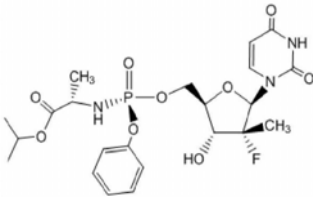
청구항 6 화합물 4"를 누클레오사이드 유사체 5'와 반응시킴을 포함하는 방법으로 얻어지는 청구항 1의 화합물 또는 그의 입체이성질체를 포함하는 생성물(product):



상기 식에서,
X'는 이탈기이다.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 7 하기 화학식으로 표시되는 화합물:



직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 8 청구항 7의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 매질을 포함하는 조성물.

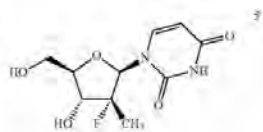
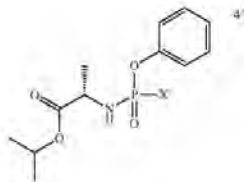
직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 9 유효량의 청구항 7의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 매질을 포함하는 C형 간염 바이러스 감염 치료용 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

- 효능·효과

청구항 12 화합물 4"를 누클레오사이드 유사체 5'와 반응시킴을 포함하는 방법으로 얻어지는 청구항 7의 화합물을 포함하는 생성물:



상기 식에서,
X'는 이탈기이다.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

트리페릭액/ 트리페릭주 <특허 제2236714호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 34 정맥내 주입, 정맥내 주사, 근육내 주사로부터 선택된 비경구 전달 경로에 의해 2.4 내지 48 mg 범위의 SFP 철분량으로 투여하기 위한 제형화된 가용성 제이철피로인산염(SFP)을 포함하는 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 용법·용량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 40	청구항 34 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 투여 경로는 정맥내 주입 또는 주사인 억제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 41	청구항 34 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 만성 신장 질환을 치료하기 위한 것인 억제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 48	청구항 34 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 염증에 의한 빈혈, 감염, HIV/AIDS, 암, 심부전, 울혈성 심부전, 혈액투석 의존성 만성 신장 질환, 자가면역 질환, 골라겐 혈관병, 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 간염 또는 간경변증의 치료를 위한 약제는 정맥내 투여용으로 제형화된 것인, 억제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과 - 용법·용량
청구항 50	청구항 34 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 철 결핍을 지연시키거나 또는 예방하기 위한 것인, 억제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과

제미메트서방정50/1000, 50/500, 25/1000, 25/500 · 제미글로정50밀리그램 <특허 제2372408호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1	인슐린 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염과 병용하기 위한, 제미글립틴 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 포함하되, 상기 제미글립틴 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 30 내지 100 mg으로 포함하는 2형 당뇨병 치료용 억제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 2	인슐린 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염, 및 메트포르민 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염과 병용하기 위한, 제미글립틴 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 포함하되, 상기 제미글립틴 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 30 내지 100 mg으로 포함하는 2형 당뇨병 치료용 억제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 용법·용량
청구항 3	제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제미글립틴의 억제학적으로 허용가능한 염이 타르타르산염인 것을 특징으로 하는 2형 당뇨병 치료용 억제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 용법·용량

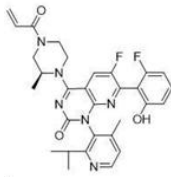
루마크라스정 <특허 제2159601호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 3	제1항 또는 제2항의 화합물 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는, 암의 치료에 사용하기 위한 의약 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1

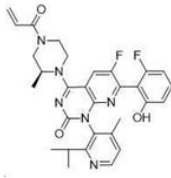


의 구조인, 6-플루오로-7-(2-(플루오로-6-히드록시페닐)-1-(4-메틸-2-(2-프로파닐)-3-피리디닐)-4-((2S)-2-메틸-4-(2-프로페노일)-1-피페라지닐)피리도[2,3-d]피리미딘-2(1H)-온인 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 2



의 구조인, 6-플루오로-7-(2-(플루오로-6-히드록시페닐)-1-(4-메틸-2-(2-프로파닐)-3-피리디닐)-4-((2S)-2-메틸-4-(2-프로페노일)-1-피페라지닐)피리도[2,3-d]피리미딘-2(1H)-온인 화합물.

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 4

제3항에 있어서, 암은 비-소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 충수암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 소장암, 비강암, 부비동암, 담관암, 피부암, 또는 안내 흑색종인 의약 조성물.

직접관련 허가사항

- 효능·효과

청구항 5

제4항에 있어서, 암은 비-소세포 폐암인 의약 조성물.

직접관련 허가사항

- 효능·효과

청구항 8

제3항에 있어서, 암은 KRAS G12C 돌연변이에 의해 매개되는 것인 의약 조성물.

직접관련 허가사항

- 효능·효과

청구항 9

제4항에 있어서, 암은 KRAS G12C 돌연변이에 의해 매개되는 것인 의약 조성물.

직접관련 허가사항

- 효능·효과

청구항 10

제5항에 있어서, 암은 KRAS G12C 돌연변이에 의해 매개되는 것인 의약 조성물.

직접관련 허가사항

- 효능·효과

레밋치구강붕해정2.5마이크로그램 <특허 제1682965호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1

말토오스, 말티톨, 소르비톨, 자일리톨, 글리세린, 프룩토오스, 포도당, 락티톨, 이소말토오스, 젓당, 에리스리톨, 만니톨, 트리할로오스, 자당 및 평균 분자량이 400 이하인 폴리에틸렌글리콜 중 적어도 1종인 수용성 물질과, 피복층 중량에 대하여 5중량% 이상의 폴리비닐알콜, 폴리비닐알콜의 유도체 및 폴리비닐알콜의 공중합체로부터 선택되는 적어도 1종을 함유하는 피복층에 의해 피복된 약물을 함유하고, 피복층 중의 상기 폴리비닐알콜, 폴리비닐알콜의 유도체 및 폴리비닐알콜의 공중합체로부터 선택되는 적어도 1종과 상기 수용성 물질의 중량비가 1:0.1~1:9인 것을 특징으로 하는 안정된 구강내 붕괴성 피복 정제.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량
- 성상

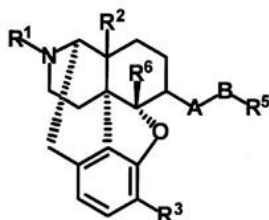
등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 4	제 1 항에 있어서, 상기 피복층 중의 폴리비닐알콜, 폴리비닐알콜의 유도체 및 폴리비닐알콜의 공중합체로부터 선택되는 적어도 1 종의 배합량은 상기 피복층 중량에 대하여 10~60 중량%인 것을 특징으로 하는 안정된 구강내 붕괴성 피복정제.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 6	제 1 항에 있어서, 상기 피복층이 구강내에서 18초 미만에 붕괴되며, 또한 구강내 붕괴성 피복 정제가 구강내에서 60초 미만에 붕괴되는 것을 특징으로 하는 안정된 구강내 붕괴성 피복 정제.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 7	제 1 항에 있어서, 상기 피복층에 차광제를 함유하는 것을 특징으로 하는 안정된 구강내 붕괴성 피복 정제.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 8	제 7 항에 있어서, 상기 차광제는 산화 티타늄, 삼이산화철, 황색 삼이산화철, 흑산화철, 탈크 및 카올린 중 적어도 1종인 것을 특징으로 하는 안정된 구강내 붕괴성 피복 정제.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 9	제 7 항에 있어서, 상기 피복층 중의 차광제의 배합량은 피복층 중량에 대하여 0.1~40중량%인 것을 특징으로 하는 안정된 구강내 붕괴성 피복 정제.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상
청구항 10	제 1 항에 있어서, 상기 약물은 날퓨라핀, 암로디핀, 도네페질, 에바스타틴, 셀레길린, 파모티딘, 이르소글라딘, 브로티졸람, 울란자핀, 란소프라졸, 베포타스틴, 라모세트론, 탐스로신, 나프토포딜, 플라프레진크, 보글리보스, 리자트립탄, 미도도린, 리스페리돈, 온단세트론, 로라타딘, 몬테루카스트, 아졸렌 술폰산, 에티졸람, 에날라프릴, 캅토프릴, 글리벤크라미드, 클로르마딘 아세트산 에스테르, 독사조신, 트리아졸람, 돔페리돈, 케토티펜, 브롬페리돌, 프라바스타틴, 심바스타틴, 로페라미드, 리시노프릴, 릴마자폰, 침강탄산 칼슘, 산화 마그네슘, 메코발라민, 알파칼시톨, 브로모크립틴, 프라미펙솔 및 그 약리학적으로 허용되는 염 및 용매화물 중 적어도 1종인 것을 특징으로 하는 안정된 구강내 붕괴성 피복 정제.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 성상

레밋치구강붕해정2.5마이크로그램 <특허 제1682963호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

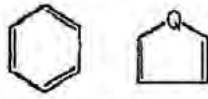
청구항 1 이하의 (1)~(4): (1) 유효 성분으로서, 일반식(I)



[식 중, R1은 시클로프로필메틸 또는 알릴을 나타내며, R2는 수소, 히드록시, 아세톡시 또는 메톡시를 나타내며, R3은 수소, 히드록시, 아세톡시 또는 메톡시를 나타내고, A는 -N(R4)C(=O)- 또는 -N(R4)C(=O)O-를 나타내고, 상기 R4는 수소 또는 탄소수가 1~5개인 직쇄 또는 분기 알킬을 나타내며, B는 탄소수가 1~3개인 직쇄 알킬렌, -CH=CH- 또는 -C≡C-를 나타내고, R5는 수소 또는 하기의 기본 골격을 갖는 유기기를 나타내고, 상기 유기기는, 탄소수가 1~5개인 알킬, 탄소수가 1~5개인 알콕시, 탄소수가 1~5개인 알카노일옥시, 히드록시, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 아미노, 니트로, 시아노, 이소티오시아네이트, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 및 메틸렌디옥시로 이루어지는 군에서 선택되는 1종

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

이상의 치환기에 의해 치환되어 있어도 좋고,



R³가 나타내는 유기기

Q=O 또는 S

R6은 수소를 나타낸다]

로 나타내어지는 4,5-에폭시모르피난 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 산 부가 염, (2) 티오황산나트륨, (3) 감자 전분, 슈크로오스, 락토오스, 만니톨, 에리스리톨 및 말티톨로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상, (4) 크로스포비돈, 카르복시메틸 전분 나트륨 또는 그 혼합물을 함유하고, 상기 (4)의 함유량은 상기 유효 성분을 함유하는 유닛 중량당 1~20중량%인 것을 특징으로 하는 정제.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 2 제 1 항에 있어서, 상기 (1) 유효 성분은 일반식(I)로 나타내어지는 4,5-에폭시모르피난 유도체의 염산염이고, 상기 일반식(I)에 있어서, R1은 시클로프로필메틸을 나타내며, R2는 히드록시를 나타내며, R3은 히드록시를 나타내며, A는 -N(R4)C(=O)-를 나타내며, R4는 메틸을 나타내며, B는 트랜스형인 -CH=CH-를 나타내며, R5는 3-푸릴을 나타내며, R6은 수소를 나타내는 것을 특징으로 하는 정제.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 3 제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 (3)의 일부 또는 전부는 조립 과립인 것을 특징으로 하는 정제.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 4 제 3 항에 있어서, 상기 조립 과립은 압출 조립, 교반 조립, 스프레이드라이 또는 유동층 조립법에 해 제조된 조립 과립인 것을 특징으로 하는 정제.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 5 제 1 항에 있어서, 물 또는 약리적으로 허용되는 용매에 상기 유효 성분을 용해 또는 현탁시키고, 얻어진 액체를 감자 전분, 슈크로오스, 락토오스, 만니톨, 에리스리톨 및 말티톨로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상에 첨가하는 공정을 포함하는 제조 방법에 의해 얻어지는 것을 특징으로 하는 정제.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 6 제 1 항에 있어서, 코팅된 형태인 것을 특징으로 하는 정제.

직접관련 허가사항 - 성상

코미나티주0.1mg/mL(5-11세용), 코미나티주0.1mg/mL, 코미나티주 <특허 제2363368호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 9 5' → 3'의 방향으로 다음을 포함하는 RNA: (a) 5'-미번역 영역; (b) 펩타이드 또는 단백질을 코딩하는 핵산 서열; 및 (c) 핵산 서열 (b)에 자연적으로 링크되지 않은 3'-미번역 영역으로서, 여기서 상기 3'-미번역 영역은 (i) (c-4): SEQ ID NOs: 86 내지 89, 또는 SEQ ID NO: 86, 또는 상기 핵산 서열과 적어도 90% 동일한 상기 핵산 서열의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산 서열을 포함하거나 그로 이루어진, 스플릿의 아미노-말단 인핸서 (AES)의 3'-미번역 영역의 핵산 서열; 또는 (ii) (c-8): 핵산 서열 (c-4) 및 하기 핵산 서열 (c-6)의 조합: (c-6): SEQ ID NOs: 105 내지 121, 또는 SEQ ID NO: 115, 또는 상기 핵산 서열과 적어도 90% 동일한 상기 핵산 서열의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산 서열을 포함하거나 그로 이루어진, 미토콘드리아 인코딩된 12S RNA (MT-RNR1)의 비-코딩 RNA의 핵산 서열을 포함하고, 핵산 서열 (c)는 활성화 되어, 펩타이드 또는 단백질을 코딩하는 핵산 서열의 번역 효율 및/또는 안전성을 증가 시키는 것인 RNA.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 10 제9항에 있어서, A 뉴클레오타이드들 이외의 뉴클레오타이드들을 함유하는 1 이상의 연속 뉴클레오타이드들의 서열을 폴리아데닐 서열 내에 임의로 포함하는 폴리아데닐 서열인 핵산 서열 (d)를 추가로 포함하거나, 또는 A 뉴클레오타이드들 이외의 뉴클레오타이드들을 함유하는 1 이상의 연속 뉴클레오타이드들의 서열을 폴리아데닐 서열 내에 임의로 포함하는 폴리아데닐 서열인 핵산 서열 (d)를 추가로 포함하고, 상기 핵산 서열 (d)는 상기 RNA의 3' 말단에 위치하거나, 및/또는 핵산 서열 (c) 및 (d)는 활성화되어, 펩타이드 또는 단백질을 코딩하는 핵산 서열의 번역 효율 및/또는 안정성을 증가시키는 것인, RNA.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 11 제9항에 있어서, 추가로 (e) 5' 캡을 포함하는 것인 RNA.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 21 숙주 세포, 항원-제시 세포, 수지상 세포, 단핵구 또는 대식세포를 형질감염(transfecting)시키는 방법에 사용하기 위한, 제9항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 기재된 RNA를 포함하는 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 22 백신 접종 방법에 사용하기 위한 제9항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 기재된 RNA를 포함하는 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 33 5' → 3'의 방향으로 다음을 포함하는 RNA:(a) 5'-미번역 영역; (b) 펩타이드 또는 단백질을 코딩하는 핵산; 및 (c) 3'-미번역 영역으로서, 상기 3'-미번역 영역은 스플릿의 아미노-말단 인핸서 (AES)의 3'-미번역 영역의 핵산 서열 및 미토콘드리아 인코딩된 12S RNA (MT-RNR1)의 비-코딩 RNA의 핵산 서열의 조합을 포함하고, 여기서 AES의 3'-미번역 영역의 핵산 서열은 SEQ ID NOs: 86 내지 89로 이루어진 군으로부터 선택되는 핵산 서열 또는 SEQ ID NOs: 86 내지 89로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산 서열과 적어도 90% 동일한 핵산 서열을 포함하거나 그로 이루어지며, 및 여기서 MT-RNR1의 비-코딩 RNA의 핵산 서열은 SEQ ID NOs: 105 내지 121로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산 서열 또는 SEQ ID NOs: 105 내지 121로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산 서열과 적어도 90% 동일한 핵산 서열을 포함하거나 그로 이루어진 것인 3'-미번역 영역.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 34 제33항에 있어서, 폴리아데닐 서열은 A 뉴클레오타이드들 이외의 뉴클레오타이드들을 함유하는 1 이상의 연속 뉴클레오타이드들의 서열을 폴리아데닐 서열 내에 임의로 포함하는 폴리아데닐 서열인 핵산 서열 (d)를 추가로 포함하며, 또는, 폴리아데닐 서열은 A 뉴클레오타이드들 이외의 뉴클레오타이드들을 함유하는 1 이상의 연속 뉴클레오타이드들의 서열을 폴리아데닐 서열 내에 임의로 포함하는 폴리아데닐 서열인 핵산 서열 (d)를 추가로 포함하고, 상기 핵산서열 (d)는 상기 RNA의 3' 말단에 위치하는 것인, RNA.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 35 제33항에 있어서, 추가로 (e) 5'-캡 또는 5'-캡 유사체를 포함하는 것인 RNA.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 36 제33항에 있어서, 상기 펩타이드 또는 단백질은 질병-관련 항원이거나, 또는, 상기 펩타이드 또는 단백질은 질병-관련 항원이고, 상기 질병-관련 항원은 종양-관련 항원, 바이러스 항원 및 박테리아 항원으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이거나, 또는, 상기 펩타이드 또는 단백질은 질병-관련 항원이고, 상기 질병-관련 항원은 종양-관련 항원이며, 상기 종양-관련 항원은 정상 조직에서 발현되지 않거나 또는 종양세포에서 돌연변이되는 것인 RNA.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 37 숙주 세포를 형질감염(transfecting)시키는 방법에 사용하기 위한 조성물로서, 제33항 내지 제36항 중 어느 하나의 항에 기재된 RNA를 포함하거나, 또는, 제33항 내지 제36항 중 어느 하나의 항에 기재된 RNA를 포함하고, 상기 숙주 세포는 항원-제시 세포이거나, 상기 숙주세포는 수지상 세포, 단핵구 또는 대식세포인 것인, 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

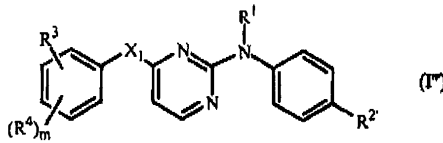
청구항 38 백신 접종 방법에 사용하기 위한 제33항 내지 제36항 중 어느 하나의 항에 기재된 RNA를 포함하는 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

레캄비스주사 <특허 제0817453호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 하기 화학식(I^m)의 화합물, 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염, 또는 입체화학적 이성체 형태:



상기 식에서, m은 1, 2 또는 3이고; R1은 수소 또는 C1-6알킬이고; R2'는 시아노 또는 아미노카보닐이고; X1은 -NR5-, -O-, 또는 -S-이고; X2는 -C(=O)- 이고; R3은 NR13R14; -C(=O)-NHR13; -C(=O)-NR13R14; -C(=O)-R15; -CH=N-NH-C(=O)-R16; 시아노 또는 아미노카보닐로 치환된 C2-6알킬; NR9R10 또는 R7로 치환된 C1-6알킬; 하이드록시, 및 시아노, 아미노카보닐 또는 R7

로부터 선택되는 두번째 치환체로 치환된 C1-6알킬; 시아노 또는 아미노카보닐로 치환될 수 있는 C1-6알킬옥시C1-6알킬; 할로, 시아노, NR9R10, -C(=O)-NR9R10, -C(=O)-C1-6알킬 또는 R7로 치환된 C2-6알케닐; -C(=N-O-R8)-C1-4알킬; R7 또는 -X3-R7이고; X3은 -C(=O)-; -X2-C1-4알칸디일-; 또는 -C(=N-OR8)-C1-4알칸디일- 이고; R4는 할로, 하이드록시, C1-6알킬, C1-6알킬옥시, 시아노, 니트로, 폴리할로C1-6알킬, 폴리할로C1-6알킬옥시, 아미노카보닐, C1-6알킬옥시카보닐, C1-6알킬카보닐, 포르밀, 아미노, 모노- 또는 디(C1-4알킬)아미노 또는 R7이고; R5는 수소이고; R7은 각각의 카보사이클릭 또는 헤테로 사이클릭 환 시스템이 할로, 하이드록시, 머캅토, C1-6알킬, 하이드록시C1-6알킬, 아미노C1-6알킬, 모노 또는 디(C1-6알킬)아미노C1-6알킬, 포르밀, C1-6알킬카보닐, C3-7사이클로알킬, C1-6알킬옥시, C1-6알킬옥시카보닐, C1-6알킬티오, 시아노, 니트로, 폴리할로C1-6알킬, 폴리할로C1-6알킬옥시, 아미노카보닐, -CH(=N-O-R8), R7a, -X3-R7a 또는 R7a-C1-4알킬로 치환될 수 있는, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭포화, 부분적으로 포화 또는 방향족 카보사이클, 또는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 포화, 부분적으로 포화 또는 방향족 헤테로사이클이고; R7a는 각각의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 시스템이 C1-6알킬카보닐로 치환될 수 있는 모노사이클릭 방향족 카보사이클 또는 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클이고; R8은 수소, C1-4알킬, 페닐 또는 페닐C1-4알킬이고; R9 및 R10은 각각 독립적으로 수소; 하이드록시; C1-6알킬; C1-6알킬옥시; C1-6알킬카보닐; C1-6알킬옥시카보닐; 아미노; 모노- 또는 디(C1-6알킬)아미노; 모노- 또는 디(C1-6알킬)아미노카보닐; -CH(=NR11) 또는 R7이거나(여기에서, 각각 상기 언급한 C1-6알킬 그룹은 하이드록시, C1-6알킬옥시, 하이드록시C1-6알킬옥시, 카복실, C1-6알킬옥시카보닐, 시아노, 아미노카보닐, 아미노, 이미노, 모노- 또는 디(C1-4알킬)아미노, 폴리할로메틸, 폴리할로메틸옥시, 폴리할로메틸티오 또는 R7로 치환될 수 있다); R9 및 R10은 함께 하기 식

- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (d-1)
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (d-2)
- CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂- (d-3)
- CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- (d-4)
- CH₂-CH₂-NR¹²-CH₂-CH₂- (d-5)
- CH₂-CH=CH-CH₂- (d-6)
- =CH-CH=CH-CH=CH- (d-7)

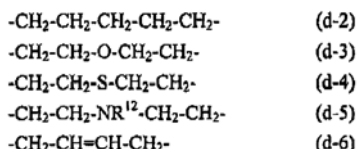
의 2가 또는 3가 라디칼을 형성할 수 있고; R11은 시아노이고; R12는 수소 또는 C1-4알킬이고; R13 및 R14는 각각 독립적으로 C1-6알킬, 시아노 또는 아미노카보닐로 치환된 C1-6알킬, C2-6알케닐, 시아노 또는 아미노카보닐로 치환된 C2-6알케닐, C2-6알킬, 또는 시아노 또는 아미노카보닐로 치환된 C2-6알킬이고; R15는 시아노 또는 아미노카보닐로 치환된 C1-6알킬이고; R16은 C1-6알킬, 시아노 또는 아미노카보닐로 치환된 C1-6알킬, 또는 R7이다.

직접관련 허가사항 - 조성분 및 그 규격

청구항 2 제 1항에 있어서, m은 2이고; R1은 수소 또는 C1-6알킬이고; R2'는 시아노 또는 아미노카보닐이고; X1은 -NR5- 또는 -O- 이고; X2는 -C(=O)- 이고; R3은 NR13R14; -C(=O)-NHR13; -C(=O)-NR13R14; -C(=O)-R15; -CH=N-NH-C(=O)-R16; 시아노 또는 아미노카보닐로 치환된 C2-6알킬; NR9R10 또는 R7로 치환된 C1-6알킬; 하이드록시, 및 시아노, 아미노카보닐 또는 R7로부터 선택되는 두번째 치환체로 치환된 C1-6알킬; 시아노 또는 아미노카보닐로 치환될 수 있는 C1-6알킬옥시C1-6알킬; 할로, 시아노, NR9R10, -C(=O)-R9R10, -C(=O)-C1-6알킬 또는 R7로 치환된 C2-6알케닐; -C(=N-O-R8)-C1-4알킬; R7 또는 -X3-R7이고; X3은 -C(=O)-; -X2-C1-4알칸디일-; 또는 -C(=N-OR8)-C1-4알칸디일- 이고; R4는 할로,

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

C1-6알킬, C1-6알킬옥시, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디(C1-4알킬)아미노 또는 R7이고; R5는 수소이고; R7은 각각의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 시스템이 할로, 머캅토, C1-6알킬, 하이드록시C1-6알킬, 디(C1-6알킬)아미노C1-6알킬, 포르밀, C1-6알킬카보닐, C1-6알킬옥시, C1-6알킬옥시카보닐, C1-6알킬티오, 시아노, 아미노카보닐, -CH(=N-O-R8), R7a 또는 R7a-C1-4알킬로 치환될 수 있는, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 포화 또는 방향족카보사이클, 또는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 포화, 부분적으로 포화 또는 방향족 헤테로사이클이고; R7a는 각각의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 시스템이 C1-6알킬카보닐로 치환될 수 있는 모노사이클릭 방향족 카보사이클 또는 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클이고; R8은 수소, C1-4알킬 또는 페닐C1-4알킬이고; R9및 R10은 각각 독립적으로 수소; C1-6알킬; -CH(=NR11) 또는 R7이거나(여기에서, 상기 언급한 C1-6알킬 그룹은하이드록시, C1-6알킬옥시, 시아노, 아미노카보닐, 디(C1-4알킬)아미노 또는 R7로 치환될 수 있다); R9및 R10은 함께 하기 식



의 2가 라디칼을 형성할 수 있고; R11은 시아노이고; R12는 C1-4알킬이고; R13및 R14는 각각 독립적으로 C1-6알킬, 시아노 또는 아미노카보닐로 치환된 C1-6알킬, C2-6알케닐, 또는 C2-6알킬닐이고; R15는 시아노 또는 아미노카보닐로 치환된 C1-6알킬이고; R16은 C1-6알킬, 시아노 또는 아미노카보닐로 치환된 C1-6알킬, 또는 R7인, 화합물.

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 3

제1항에 있어서, R3은 NR9R10또는 R7로 치환된 C1-6알킬; 하이드록시, 및 시아노, 아미노카보닐 또는 R7로부터 선택되는 두 번째 치환체로 치환된 C1-6알킬; 시아노 또는 아미노카보닐로 치환된 C1-6알킬옥시C1-6알킬; 시아노, NR9R10, -C(=O)-NR9R10 또는 R7로 치환된 C2-6알케닐; -C(=N-O-R8)-C1-4알킬; R7또는 -X3-R7이고; R4는 할로, 하이드록시, C1-6알킬, C1-6알킬옥시, 시아노, 니트로, 폴리할로C1-6알킬, 폴리할로C1-6알킬옥시, 아미노카보닐, C1-6알킬옥시카보닐, 포르밀, 아미노, 또는 모노- 또는 디(C1-4알킬)아미노이고; R7은 각각의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 시스템이 할로, 하이드록시, 머캅토, C1-6알킬, 하이드록시C1-6알킬, 아미노C1-6알킬, 모노 또는 디(C1-6알킬)아미노C1-6알킬, C1-6알킬카보닐, C3-7사이클로알킬, C1-6알킬옥시, C1-6알킬옥시카보닐, C1-6알킬티오, 시아노, 니트로, 폴리할로C1-6알킬, 폴리할로C1-6알킬옥시, 아미노카보닐, R7a, -X3-R7a또는 R7a-C1-4알킬로 치환될 수 있는, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 포화, 부분적으로 포화 또는 방향족 카보사이클, 또는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 포화, 부분적으로 포화 또는 방향족 헤테로사이클이고; R7a는 각각의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 시스템이 C1-6알킬카보닐로 치환될 수 있는 모노사이클릭 방향족 카보사이클 또는 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클이고; R9및 R10은 각각 독립적으로 수소; 하이드록시; C1-6알킬; C1-6알킬옥시; C1-6알킬카보닐; C1-6알킬옥시카보닐; 아미노; 모노- 또는 디(C1-6알킬)아미노; 모노- 또는 디(C1-6알킬)아미노카보닐; 또는 R7인(여기에서, 각각 상기 언급한 C1-6알킬 그룹은 하이드록시, C1-6알킬옥시, 하이드록시C1-6알킬옥시, 카복실, C1-6알킬옥시카보닐, 시아노,아미노카보닐, 아미노, 이미노, 모노- 또는 디(C1-4알킬)아미노, 폴리할로메틸, 폴리할로메틸옥시, 폴리할로메틸티오 또는 R7로 치환될 수 있다), 화합물.

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 4

제1항에 있어서, R3은 NR13R14; -C(=O)-NHR13; -C(=O)-NR13R14; -C(=O)-R15; -CH=N-NH-C(=O)-R16; NR9R10또는 R7로 치환된 C1-6알킬; 하이드록시, 및 시아노, 아미노카보닐 또는 R7로부터 선택되는 두번째 치환체로 치환된 C1-6알킬; 시아노 또는 아미노카보닐로 치환될 수 있는 C1-6알킬옥시C1-6알킬; 할로, 시아노, NR9R10, -C(=O)-NR9R10, -C(=O)-C1-6알킬 또는 R7로 치환된 C2-6알케닐; -C(=N-O-R8)-C1-4알킬; R7또는 -X3-R7인 화합물.

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 5

제1항에 있어서, R3은 -CH=N-NH-C(=O)-R16; NR9R10또는 R7로 치환된 C1-6알킬; 하이드록시, 및 시아노, 아미노카보닐 또는 R7로부터 선택되는 두번째 치환체로 치환된 C1-6알킬; 시아노 또는 아미노카보닐로 치환될 수 있는 C1-6알킬옥시C1-6알킬; 할로, 시아노, NR9R10, -C(=O)-NR9R10, -C(=O)-C1-6알킬 또는 R7로 치환된 C2-6알케닐; -C(=N-O-R8)-C1-4알킬; R7또는 -X3-R7인 화합물.

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 6

제1항에 있어서, R2'는 시아노이고; m은 1, 2 또는 3이고; R4는 메틸, 니트로, 아미노, 할로, C1-6알킬옥시 또는 R7이고; R3은 R7; NR13R14; -C(=O)R15; -CH=N-NH-C(=O)R16; -C(=O)NHR13; -C(=O)NR13R14; -C(=N-OR8)-C1-4알킬; 시아노로 치환된 C2-6알킬; NR9R10로 치환된 C1-6알킬; 하이드록시 및 시아노로 치환된 C1-6알킬; 하이드록시 및 R7로 치

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

환된 C1-6알킬; C1-6알킬옥시C1-6알킬; 시아노로 치환된 C1-6알킬옥시C1-6알킬; R7로 치환된 C2-6알케닐; 시아노로 치환된 C2-6알케닐; 시아노 및 R7로 치환된 C2-6알케닐; 시아노 및 -C(=O)-C1-6알킬로 치환된 C2-6알케닐; 시아노 및 할로로 치환된 C2-6알케닐; -C(=O)-NR9R10로 치환된 C2-6알케닐; 할로로 치환된 C2-6알케닐; 또는 NR9R10로 치환된 C2-6알케닐이고; X3은 -C(=O)-; -CH2-C(=O)-; 또는 -C(=N-OR8)-C1-4알칸디일- 이고; X1은 NH 또는 O 이고; R1은 수소 또는 C1-4알킬인, 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 8 제 1항에 있어서, R3은 시아노로 치환된 C2-6알케닐인 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 9 제1항에 있어서, R2'는 시아노인 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 10 제1항에 있어서, m은 2인 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

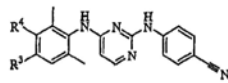
청구항 11 제1항에 있어서, R4는 C1-6알킬인 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 12 제1항에 있어서, X1은 NH인 화합물.

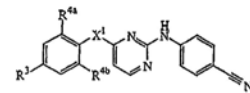
직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 13 제1항에 있어서, 하기 식의 화합물, 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염, 또는 입체화학적 이성체 형태:

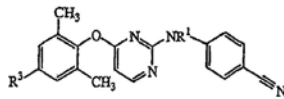


R ³	R ⁴	
-CH=CH-CN	H	(E)
-CH=CH-CN	H	(Z)
-C(CH ₃)=CH-CN	H	(E)

R ³	R ⁴	
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)



R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	
-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH	
-CH=CH-CN	CH ₃	2-푸라닐	-NH	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH	(E)
-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E)
-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E)



R ³	R ¹	
-CH=CH-CN	H	
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

청구항 14 제 1항에 있어서, 화합물이 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조티르릴(E), 그의 N-옥사이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 부가염인 화합물.

직접관련 허가사항 - 주성분 및 그 규격

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 15	제 1항에 있어서, 화합물이 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(E), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 부가염인 화합물.
직접관련 허가사항	- 주성분 및 그 규격
청구항 17	제1항에 있어서, 화합물이 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(E), 또는 그의 N-옥사이드인 화합물.
직접관련 허가사항	- 주성분 및 그 규격
청구항 18	제1항에 있어서, 화합물이 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(E)인 화합물.
직접관련 허가사항	- 주성분 및 그 규격
청구항 19	제1항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 포함하는 HIV(인간 면역결핍 바이러스) 감염의 예방 또는 치료용 의약.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 20	제19항에 있어서, HIV(인간 면역결핍 바이러스) 감염의 치료용인 의약.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 21	제19항에 있어서, 약물 내성 HIV 감염의 예방 또는 치료용인 의약.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 22	제21항에 있어서, 약물 내성 HIV 감염의 치료용인 의약.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 23	약제학적으로 허용가능한 담체, 및 활성 성분으로서 치료학적 유효량의 제 1항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 청구된 화합물을 포함하는, HIV(인간 면역결핍 바이러스) 감염의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 효능·효과
청구항 24	제23항에 있어서, HIV 감염의 치료용인 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 25	제 23항에 있어서, 활성 성분이 유효한 평균 입자 크기를 1000nm 미만으로 유지시키는 양으로 그의 표면상에서 흡착된 표면 변형제를 갖는 나노입자 형태인 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 기준 및 시험방법
청구항 26	제 23항에 있어서, 비경구 주사 투여용인 약제학적 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량

레캄비스주사 <특허 제1406879호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항1	(a) 표면에 흡착되는 표면 개질제를 갖는, 마이크로- 또는 나노입자 형태의 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴, 이의 염, 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 수성 담체를 포함하며, 여기에서 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴 활성 성분이 현
------	---

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

탁되어 있는, 마이크로- 또는 나노입자의 현탁액 형태로 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴, 이의 염, 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물을 HIV(인간 면역결핍 바이러스) 감염의 장기 치료, 또는 HIV에 감염될 위험이 있는 대상에서 HIV의 장기 예방을 위한 치료적 유효량으로 포함하는, 근육내 또는 피하 주사에 의한 1주 내지 2년 간격의 간헐적 투여용 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량
- 주성분 및 그 규격
- 효능·효과
- 용법·용량

청구항 2 제1항에 있어서, 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴이 염기 형태로 존재함을 특징으로 하는 조성물.

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 3 제2항에 있어서, 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴이 염기 형태의 E-이성체로서 존재함을 특징으로 하는 조성물.

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 4 제1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 개질제가 폴록사머, α -토코페릴 폴리메틸렌 글리콜숙시네이트, 폴리옥시메틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 및 음전하된 인지질의 염의 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량

청구항 5 제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 개질제가 폴록사머 338, α -토코페릴 폴리메틸렌 글리콜 1000 숙시네이트, 폴리소르베이트 80 및 달걀 포스파티딜 글리세롤 소동으로부터 선택됨을 특징으로 하는 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량

청구항 6 제1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 개질제가 폴록사머임을 특징으로 하는 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량

청구항 7 제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 개질제가 폴록사머 338임을 특징으로 하는 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량

청구항 8 제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴 대 표면 개질제의 상대적인 양(중량)이 1:1 내지 10:1의 범위임을 특징으로 하는 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량

청구항 9 제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴 마이크로- 또는 나노입자의 평균 유효 입자 크기가 50 μm 이하임을 특징으로 하는 조성물.

직접관련 허가사항

- 주성분 및 그 규격

청구항 10 제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴, 이의 염, 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물을 나노입자 형태로 포함함을 특징으로 하는 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량

청구항 23 제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, HIV 감염의 장기간 치료를 위한 치료적 유효량을 포함함을 특징으로 하는 조성물.

직접관련 허가사항

- 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 24	제23항에 있어서, 치료적 유효량이 5 mg/일 내지 50 mg/일 범위의 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴의 용량에 기초하여 계산됨을 특징으로 하는 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 용법·용량
청구항 25	제24항에 있어서, 치료적 유효량이 10 mg/일 내지 25 mg/일 범위의 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴의 용량에 기초하여 계산됨을 특징으로 하는 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량 - 용법·용량
청구항 26	제1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 총 부피에 대하여 중량으로: (a) 3% 내지 50%, 또는 10% 내지 40%, 또는 10% 내지 30%의 4-[[4-[[4-(2-시아노에테닐)-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴; (b) 0.5% 내지 10% 또는 0.5% 내지 2%의 표면 개질제; (c) 0% 내지 10%, 또는 0% 내지 5%, 또는 0% 내지 2%, 또는 0% 내지 1%의 하나 이상의 완충제; (d) 0% 내지 10% 또는 0% 내지 6%의 등장제; (e) 0% 내지 2%의 방부제; 및 (f) 100%가 되도록 하기에 충분한 양의 주사용수를 포함함을 특징으로 하는 조성물.
직접관련 허가사항	- 원료약품 및 그 분량
청구항 27	제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 근육내 또는 피하 주사로, 1개월 내지 1년 간격의 간헐적 투여용임을 특징으로 하는 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 28	제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 근육내 또는 피하 주사로, 1주 내지 1개월 범위, 또는 1개월 내지 3개월 범위, 또는 3개월 내지 6개월 범위, 또는 6개월 내지 12개월 범위, 또는 12개월 내지 24개월 범위 간격의 간헐적 투여용임을 특징으로 하는 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 29	제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 근육내 또는 피하 주사로, 2주에 한번, 1개월에 한번 또는 3개월에 한번 간헐적 투여용임을 특징으로 하는 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 30	제 29항에 있어서, 근육내 또는 피하 주사로, 1개월에 한번 간헐적 투여용임을 특징으로 하는 조성물.
직접관련 허가사항	- 효능·효과
청구항 32	제 28항에 있어서, 근육내 또는 피하 주사로, 2개월에 한번 간헐적 투여용임을 특징으로 하는 조성물.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 33	제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에서 정의된 약제학적 조성물을 포함하며 근육내 또는 피하 주사로 1주 내지 2년의 간격으로 간헐적으로 투여되는, HIV에 감염될 위험이 있는 대상에서 HIV 감염의 장기간 예방 또는 HIV 감염의 장기간 치료용 의약.
직접관련 허가사항	- 효능·효과 - 용법·용량
청구항 34	제 33항에 있어서, 근육내 또는 피하 주사로 1개월 내지 1년의 간격으로 간헐적으로 투여되는 의약.
직접관련 허가사항	- 용법·용량
청구항 35	제 33항에 있어서, 근육내 또는 피하 주사로, 1주 내지 1개월 범위, 또는 1개월 내지 3개월 범위, 또는 3개월 내지 6개월 범위, 또는 6개월 내지 12개월 범위, 또는 12개월 내지 24개월 범위의 간격으로 간헐적으로 투여되는 의약.
직접관련 허가사항	- 용법·용량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 36 제33항에 있어서, 근육내 또는 피하 주사로, 2주에 한번 또는 1개월에 한번 또는 3개월에 한번 간헐적으로 투여되는 의약.

직접관련 허가사항 - 용법·용량

청구항 37 제36항에 있어서, 의약이 근육내 또는 피하 주사로, 1개월에 한번 간헐적으로 투여되는 의약.

직접관련 허가사항 - 용법·용량

청구항 39 제35항에 있어서, 의약이 근육내 또는 피하 주사로, 2개월에 한번 간헐적으로 투여되는 의약.

직접관련 허가사항 - 용법·용량

청구항 42 제7항에 있어서, 근육내 또는 피하 주사로, 2주에 한번, 1개월에 한번, 2개월에 한번 또는 3개월에 한번 간헐적 투여용인 조성물.

직접관련 허가사항 - 용법·용량

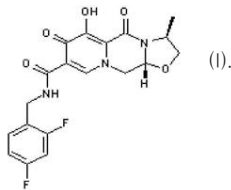
청구항 43 제 7항에서 정의된 약제학적 조성물을 포함하며 근육내 또는 피하 주사로 2주에 한번, 1개월에 한번, 2개월에 한번 또는 3개월에 한번 간헐적으로 투여되는, HIV에 감염될 위험이 있는 대상에서 HIV 감염의 장기간 예방 또는 HIV 감염의 장기간 치료용 의약.

직접관련 허가사항 - 효능·효과
- 용법·용량

보카브리아주 <특허 제1938662호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 1 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 0.1 내지 50 중량%, 및 폴리소르베이트 0.1 내지 10중량% 및 폴리에틸렌 글리콜 0.1 내지 10 중량%를 포함하는 계면활성제 시스템을 포함하는 HIV 감염증을 예방 또는 치료하기 위한 비경구용 약학 조성물로서, 상기 조성물이 0.1 내지 1.0 μm 의 평균 입자 크기를 갖고, 상기 조성물이 감마선 조사에 의해 멸균처리된, 약학 조성물:



직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 3 제 1 항에 있어서, 근육 내 투여용 약학 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

청구항 4 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 매달 한 번 투여용 약학 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

청구항 5 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 매 두 달에 한 번 투여용 약학 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 7 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 30 내지 365일 사이의 간격에서 투여용 약학 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 용법·용량

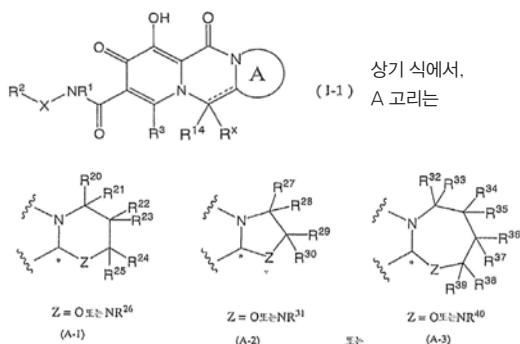
청구항 8 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 양이 제형의 ml 당 10 mg 내지 500 mg인 약학 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

보카브리아주/보카브리아정30밀리그램 <특허 제1363875호>

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

청구항 7 하기 화학식의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

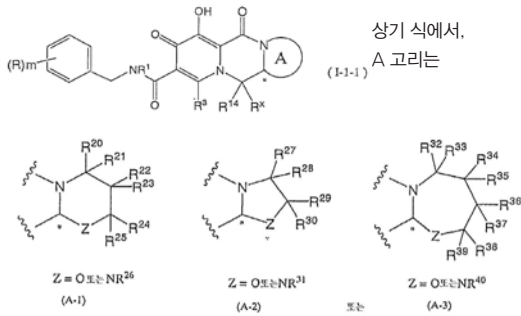


이고; 상기 식에서, R20내지 R40는 각각 독립적으로 치환 그룹 S2로부터 선택되는 군이거나, R20내지 R40중 두 개의군은 동일 탄소 원자에 결합되며, 탄소 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클을 형성할 수 있고; (R20 및 R22), (R23 및 R24), (R25 및 R26), (R27 및 R29), (R30 및 R31), (R32 및 R34), (R35 및 R36), (R37 및 R38) 및 (R39 및 R40)의 각 조합은, 이웃 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클을 형성할 수 있고; 치환 그룹 S2는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C6알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C3-C6 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C3-C6사이클로알킬C1-C6알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴C1-C6알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클C1-C6알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C6알킬카르보닐이며, 여기에서, 상기 치환되거나 치환되지 않은 C1-C6알킬은 하이드록시, C1-C6알콕시, 아실아미노, C1-C6알킬티오 또는 C1-C6알킬설퍼닐로 치환되거나 치환되지 않고, 상기 치환되거나 치환되지 않은 아릴은 하이드록실에 의해 치환되거나 치환되지 않으며, 상기 아릴은 단환형 방향족 탄화수소를 의미하고; 상기 헤테로사이클은 고리에 하나 이상의 N, O 또는 S를 갖는 5- 내지 7- 원 비 방향족 고리, 단환형 방향족 헤테로 타입 고리 또는 축합된 방향족 헤테로 타입 고리이며, 상기 단환형 방향족 헤테로 타입 고리는 O, S 또는 N의 1 내지 4를 포함하고 치환될 수 있는 위치에 결합될 수 있는 5- 내지 8- 원 방향족 고리를 의미하고; 상기 축합된 방향족 헤테로 타입 고리는 O, S 또는 N의 1 내지 4를 함유하는 방향족 고리가 5- 내지 8- 원 방향족 고리 또는 다른 5- 내지 8- 원 방향족 헤테로고리의 1 내지 4로 축합되는 그룹을 의미하며; *로 나타내어지는 비대칭 탄소의 입체 화학은 R- 또는 S- 배열 또는 이의 혼합을 보여주고; R14 및 RX는 독립적으로 수소, C1-C6알킬 또는 C1-C6알콕시이며; 점선은 결합의 부재를 나타내고; R1은 수소이며; X는 C1-C6알킬렌이고; R2는 페닐 또는 할로겐으로 치환된 페닐이며; R3는 수소이다.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 12 하기 화학식의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항



상기 식에서,
A 고리는

(1-1)

이고; 여기에서, R20 내지 R40은 각각 독립적으로 치환 그룹 S2로부터 선택되는 군이거나, R20 내지 R40중 두 개의 군은 동일 탄소 원자에 결합되며, 탄소 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클을 형성할 수 있거나, (R20 및 R22), (R23 및 R24), (R25 및 R26), (R27 및 R29), (R30 및 R31), (R32 및 R34), (R35 및 R36), (R37 및 R38) 및 (R39 및 R40)의 각 조합은, 이웃 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클을 형성할 수 있고; 치환 그룹 S2는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C6알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C3-C6 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C3-C6 사이클로알킬C1-C6알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴C1-C6알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클C1-C6알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C1-C6알킬카르보닐이며, 여기에서, 상기 치환되거나 치환되지 않은 C1-C6알킬은 하이드록시, C1-C6알콕시, 아실아미노, C1-C6알킬티오 또는 C1-C6알킬설포닐로 치환되거나 치환되지 않고, 상기 치환되거나 치환되지 않은 아릴은 하이드록실에 의해 치환되거나 치환되지 않으며; 상기 아릴은 단환형 방향족 탄화수소를 의미하고; 상기 헤테로사이클은 고리 내 적어도 하나의 N, O 또는 S를 갖는 5- 내지 7- 원 비 방향족 고리, 단환형 방향족 헤테로 타입 고리 또는 축합된 방향족 헤테로 타입 고리이며, 상기 단환형 방향족 헤테로 타입 고리는 O, S 또는 N의 1 내지 4를 포함하고 치환될 수 있는 위치에 결합될 수 있는 5- 내지 8- 원 방향족 고리를 의미하고; 상기 축합된 방향족 헤테로 타입 고리는 O, S 또는 N의 1 내지 4를 함유하는 방향족 고리가 5- 내지 8- 원 방향족 고리 또는 다른 5- 내지 8- 원 방향족 헤테로고리의 1 내지 4로 축합되는 그룹을 의미하며; *로 나타내어지는 비대칭 탄소의 입체 화학은 R- 또는 S- 배열 또는 이의 혼합을 보여주고; R14 및 RX는 독립적으로 수소, C1-C6알킬 또는 C1-C6알콕시이며; R1은 수소이고; R3는 수소이며; R은 할로겐이고; m은 0 내지 3의 정수이다.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 18 제 7항 또는 제 12 항에 있어서, R20 내지 R40 각각은 독립적으로 수소 또는 치환된 C1-C6알킬이거나, 동일 탄소원자에 결합되는 R20 내지 R40 중 두 그룹은, 탄소 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 3- 내지 7- 원 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 3- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성할 수 있거나, (R20 및 R22), (R23 및 R24), (R25 및 R26), (R27 및 R29), (R30 및 R31), (R32 및 R34), (R35 및 R36), (R37 및 R38), 및 (R39 및 R40)의 각 조합은 이웃 원자와 함께, 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성할 수 있음을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 22 제 7항 또는 제 12 항에 있어서, A 고리가 (A-2)에 의해 나타내어지는 고리이고; R27 내지 R30 중 하나가 치환되거나 치환되지 않은 C1-C6알킬이며, 다른 것이 수소임을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 28 제 7항 또는 제 12 항에 있어서, Rx는 수소이고; R14가 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 C1-C6알킬이며; R3가 수소이고; m 이 1 내지 3이며 하나 이상의 R이 할로겐이며; A 고리가 고리 (A-1), (A-2) 또는 (A-3)인 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 29 제 7항 또는 제 12 항에 있어서, Rx는 수소이고; R14가 수소이며; R3이 수소이고; m이 0, 또는 1 내지 3이고, 하나 이상의 R이 할로겐이며; A 고리는 고리 (A-1), (A-2) 또는 (A-3)이고; R20 내지 R40은 각각 독립적으로 수소 또는 치환된 C1-C6알킬이거나,

등재 특허청구항 및 직접관련 허가사항

동일한 탄소 원자에 결합되는 R20 내지 R40 중 두 그룹이 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환되거나 치환되지 않은 3- 내지 7- 원 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 3- 내지 7- 원 헤테로사이클을 형성할 수 있거나, (R20 및 R22), (R23 및 R24), (R25 및 R26), (R27 및 R29), (R30 및 R31), (R32 및 R34), (R35 및 R36), (R37 및 R38), 및 (R39 및 R40)의 각 조합은 이웃하는 탄소 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 카르보사이클 또는 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 7- 원 헤테로 사이클을 형성함을 특징으로 하는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 31 등록공보 참조

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 32 등록공보 참조

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

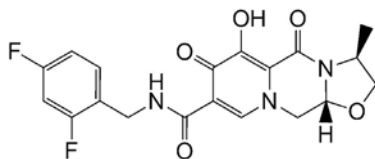
청구항 33 제 31 항 또는 제 32 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 소동 염임을 특징으로 하는 화합물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 57 (4R,9aS)-5-하이드록시-4-메틸-6,10-디옥소-3,4,6,9,9a,10-헥사하이드로-2H-1-옥사-4a,8a-디아자-안트라센-7-카르복실산 2,4,-디플루오로-벤질아미드 (화합물 Y-3); (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-하이드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사하이드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (화합물 Z-9); (4aS,13aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-10-하이드록시-9,11-디옥소-2,3,4a,5,9,11,13,13a-옥타하이드로-1H-피리도[1,2-a]피롤로[1',2':3,4]이미다조[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (화합물 Z-4)로 구성되는 그룹으로부터의 화합물, 이의 거울상이성질체; 이의 부분입체이성질체; 이의 거울상이성질체의 혼합물; 이의 부분입체이성질체의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 59 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량

청구항 61 제 57 항 내지 제 60 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물을 포함하는 AIDS 및 HIV 감염의 예방 또는 치료를 위한 약제학적 조성물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

청구항 62 의학 치료의 용도를 위한 제 57 항 내지 제 60 항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

직접관련 허가사항 - 원료약품 및 그 분량
- 효능·효과

CLASSI그널

아드리엘 김

아드리엘 김의 모멘텀 클래식

박병준

박병준의 클래식스토리

아드리엘 김의 모멘텀 클래식



아드리엘 김

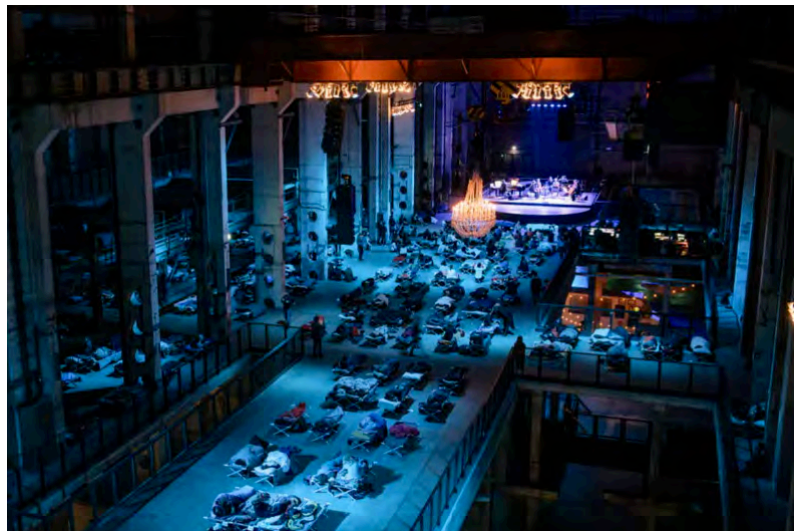
아드리엘 김은 오스트리아 빈 국립 음대에서 지휘와 바이올린을 전공, 졸업(석사)했으며 도이치 방송 교향악단 부지휘자와 디토 오케스트라 수석지휘자를 역임한바 있다. 현재는 지휘자, 작곡가, 문화칼럼니스트로 활동하고 있다.

잠들기 위한 클래식 막스 리히터의 현대인을 위한 자장가

클래식의 연금술사라 불리며 현대음악은 대중과 괴리가 있다는 이미지를 불식시키며 가장 영향력있는 작곡가로 떠오른 막스 리히터(Max Richter). 음악을 통해 세상과 소통하고 매개하는 그가 내놓은 ‘Sleep (잠)’이라는 작품은 잠이라는 주제를 다룬 곡이다.

독일에서 태어난 영국 작곡가 막스 리히터는 1966년생으로 스티브 라이히, 필립 글래스의 뒤를 잇는 포스트 미니멀리스트, 최근 대세로 떠오른 네오 클래식 작곡가로 분류되며 최근 가장 핫한 작곡가로 손꼽힌다. 할리우드 영화 ‘컨택트(Arrival)’를 비롯하여 무려 8편이 넘는 영화들과 넷플릭스 드라마에 삽입되었던 ‘On the nature of daylight’로 대중적인 인지도를 획득했고 비발디 사계를 현대적으로 재구성한 음반 <비발디 사계 리컴포즈>는 22개국 클래식 차트 1위를 달성하는 기염을 토했다.

‘Sleep’은 잠 못드는 현대인을 위한 자장가다. 2015년 이 음반을 내놓으며 막스 리히터는 “사람들이 이 곡을 들으면서 잠들었으면 좋겠다”고 말한 바 있다. 소위 들으면 잠이 온다는 클래식이 아닌 잠을 잘 자기 위한 클래식이라는 점에서 반어적인 어필이 느껴진다. 작곡가로서는 이례적으로 스탠



베를린에서 개최된 막스 리히터의
<Sleep> 초연 현장

포드 대학의 신경과학자 데이비드 이글맨 교수와의 협업을 통해 수면 사이클을 분석하여 진지하게 내놓은 이 작품의 길이는 장장 8시간이 넘는다.

이글맨 교수는 깊은 수면상태의 신경세포가 가진 리듬을 분석하는데 집중했고 막스 리히터는 “음악을 통해 익숙함과 새로움 사이의 가장 적절한 지점을 파악하기 위해 노력했다”라고 밝혔다. 실제로 Sleep 속의 음악을 들여다보면 미니멀리즘 특유의 반복성에 튀지 않는 미묘한 음악적 변화들의 사이클을 감지할 수 있으며 이는 과학적인 분석이 토대가 되어주었다는 것을 말해준다.

피아노, 현악기, 오르간, 여성보컬, 전자음악이 빚어내는 사운드는 차분하게 무의식 속으로 빨려 들어가듯, 혹은 우주를 홀로 유영하는 듯 신비롭고 몽환적인 분위기를 자아낸다. 러닝타임 8시간의 앨범 속 음악은 31개의 트랙으로 나누어져 있지만 음악은 끊이지 않고 논스톱으로 이어간다. 8시간을 산정하여 인간의 수면 사이클 기반으로 설계된 음악이니만큼 텔레그래프지로부터 ‘가장 긴 클래식 음악’으로 언급된 바 있다.

2016년 3월 15일 독일 베를린에서 개최된 세계초연 무대 또한 화제를 모았다. 주최측은 침대를 제공했고 침낭, 베개 등은 관객이 직접 지참할 수 있도록 배려했다. 밤 10시에 시작한 공연은 다음날 아침까지 이어졌는데 깊은 숙면을 취한 관객들 뿐 아니라 잠들었다가 깨어나기를 반복하거나 아예 처음부터 끝까지 맨 정신으로 감상했던 관객들까지 다양했다고 한다. 막스 리히터는 이 곡을 대하는 태도에 대해 “사람들이 자기만의 방식으로 감상하길 원한다”고 말했다. 시드니 오페라, 필하모니 드 파리등 세계적인 공연장들에서 매진 사례를 기록하며 수많은 현대인들이 그의 자장가를 찾았다. 도이치 그라모폰에서 내놓은 8시간짜리 디지털 음원과 1시간 분량의 발췌음반 모두 성공을 거두며 음악을 통한 그의 선한 의지에 많은 이들이 공감했다.

대중적으로 널리 알려진 대히트곡 ‘On the nature of daylight’이 수록된 음반 <블루 노트북>이 이라크 전쟁에 대한 반폭력 메시지를 담았듯 그는 음악의 메시지적 효용가치를 심분 활용하는 작곡가다. 1948년 채택된 인권선언문을 70인의 목소리에 담은 <Voices>라는 앨범 또한 좋은 예이며 그가 이 시대에 가장 영향력 있는 작곡가로 인정받은 가장 큰 이유이기도 하다.

Sleep은 막스 리히터가 인간의 수면 사이클을 반영하여 작곡한, 지친 현대인들을 위한 음악이라는 점에 서 그의 선한 의지를 확인할 수 있는 작품이다. 숙면이 힘든 분들 뿐 아니라 깨어있는 이들에게도 단순한 수면음악을 뛰어넘어 사운드가 불러일으키는 미적 쾌감과 정신적 환기를 가져다주는 음악으로 적극 추천한다.

링크

<https://www.youtube.com/watch?v=gYQfsGYI1Y4&list=PL0VMUYmhGI3Oqfb0V7X-5R2EXoFkrJXOIj>

박병준의 클래식스토리



박병준

박병준씨는 음악학자이자 음악칼럼니스트로 오스트리아 그라츠 국립음악대학교에서 비올라를 전공했으며 같은 대학에서 박사학위(음악학)를 취득했다. 현재는 광명 심포니 오케스트라 비올라 수석 연주자로 활동하고 있다.

1982

“친애하는 000 씨에게,

우리가 악장 자리에 여성을 고용하지 않음을 알려드리게 되어 매우 유감입니다. 우리 오케스트라에 이미 많은 여성 연주자들이 있으나 가능하다면 맨 앞 자리는 남성으로 채워지기를 원합니다. 당신은 우리의 이와 같은 태도가 이상하다고 여기겠으나 오케스트라의 맨 앞 자리는 남성이 앉는 것이 더 낫다고 인생은 우리에게 가르쳐 주었습니다...”

황당한 내용의 이 편지는 1982년 여성 바이올리니스트 마들렌 카루초(M. Carrozzo, 1956-)가 취리히 챔버 오케스트라의 악장 오디션에 지원했다가 악단측으로부터 받은 것입니다. 오디션에 초청되지 못한 이유가 실력과 경력의 부족이 아니라 그녀가 단지 여성이기 때문이라고 분명하게 말하고 있지요. 스위스 출신의 카루초가 이 말도 안되는 내용의 편지를 받고 분노할 즈음에, 그녀가 지원했던 다른 오케스트라로부터 오디션 초청장이 왔습니다. 그 오케스트라는 바로 베를린 필하모닉 오케스트라(이하 베를린 필)였습니다. 1882년 창단되어 100년 동안 여성 연주자를 채용한 적이 없었던 악단이었지요. 바이올린 주자를 뽑는 당시 베를린 필의 오디션에는 카루초를 포함한 총 13명의 연주자가 초청받았습니다. 카루초는 그 13명 중



2015년 빈에서 리허설 도중 지휘자 래틀과 상의하고 있는 카루초
(출처: berliner-philharmoniker.de)

유일한 여성이었는데 그녀는 결국 12명의 남성 연주자들을 제치고 베를린 필의 단원으로 선발되었습니다. 베를린 필 역사의 한 획을 긋는 순간이었지요.

1982년에 카루초가 경험한 일들은 어찌보면 참 아이러니합니다. 여성 단원들이 많이 있다는 악단에서는 그녀가 여성이라는 이유로 오디션에 참가조차 못했는데 100년 동안 여성 연주자가 없었던 악단에서는 오히려 성별에 상관없이 실력으로 평가받았으니까요. 또 “여성 연주자들은 앞 자리를, 즉 악장이나 수석 같은 중요한 자리를 차지하면 안된다”라는 식의 인식이 20세기 초중반이 아닌 20세기 후반에도 버젓이 자리했다는 사실이 무척 의아하게 다가오는 면이 있습니다.


사실 성별 비율로 볼 때 오케스트라는 오랫동안 남성이 지배적인 단체로 유지되어 왔습니다. 여성 연주자가 일반적인 오케스트라에 처음으로 고용된 것은 1913년인데 그 전에는 여성 연주자들은 오로지 여성들로만 구성된 이른바 ‘여성 오케스트라’에서만 오케스트라 연주를 할 수 있었지요. 제 2차 세계대전 직후인 1947년 미국의 오케스트라 단원들 중 8% 정도만 여성 연주자들이었는데 이 비율은 1982년에는 26% 정도까지 올라갑니다. 그리고 2019년의 한 조사에 따르면 이 비율은 40%가 되지요. 영국의 오케스트라의 경우 여성 연주자의 비율은 44%인데 반해 유럽 대륙의 경우 36.6%로 떨어집니다. 여성 연주자의 비율이 예전에 비해 상당히 올라온 것은 사실이지만 그 비율을 명성 높은 오케스트라나 악장이나 수석 주자 같은 주요 직책으로 한정한다면 현재도 그 비율은 전체 여성 연주자의 비율보다 여전히 상당히 떨어진다는 조사도 있습니다.

오케스트라 안에서의 성별 비율에 대한 조사와 연구는 이런저런 흥미로운 지점들을 던져줍니다. 2010년대 후반에 직업 오케스트라에서의 여성을 연구한 한 음악학자는 독일과 오스트리아의 오케스트라에서는 여성 연주자 비율이 32%정도로 다른 나라들에 비해 상대적으로 낮는데 그 원인으로 예전의 정치적 상황을 들었습니다. 여성이 직업을 갖는 것을 장려하지 않았던 국가사회주의(National Socialism)의 여파가 제 2차 세계대전 후에도 어느 정도 영향을 끼쳤다는 것이었지요.

또, 악기에 대한 성별의 선입견이 세대와 상관없이 여전히 작용하고 있음을 시사하기도 하는데 연구를 위해 베를린의 한스-아이슬러 음대에서 설문조사를 실시했을 때 타악기를 전공하는 한 남학생이 “여성이 타악기를 연주하는 것은 이상하게 보인다”라고 말한 것에서 이를 실감할 수 있기도 합니다.

오케스트라에서의 남녀 비율은 앞으로 어떻게 변해갈까요? 연주자들의 나이를 45세까지로 한정해 본다면 남녀 비율은 상당히 동등한 방향으로 나아가고 있다고 합니다. 일부 오케스트라에서 35~45세 나이 구간에서는 여성 연주자의 비율이 더 높게 나온다고도 하고요. 남성 연주자의 비율이 압도적인 오케스트라의 모습은 곧 추억 속 영상에서만 찾아볼 수 있게 되겠지요.

1982년, 첫 여성 베를린 필 단원이 되었을 때 26세이던 카루초는 40년간 제 1바이올린 주자로 활약하였고 어느새 은퇴를 앞두고 있는 베테랑 단원이 되었습니다. 현재는 카루초를 포함하여 21명의 여성 연주자들이 베를린 필에서 활약하고 있지요. 카루초가 처음에 여자 대기실이 없어서 임시로 지정된 카페트도 없는 방에서 연주를 준비해야 했던 일은 그야말로 ‘호랑이 담배피던 시절’의 일화가 된 지 오래입니다.

베를린 필 역사의 한 획을 그었던 그녀의 은퇴가 어떤 모습으로 이루어질지 자못 궁금해집니다. 모두의 축복 속에 베를린 필에서의 그녀의 커리어가 아름답게 마무리되기를 바랍니다. 

DI독자가 보내온 단소리 · 쓴소리

월간 의약정보DI는 독자 여러분께 올바른 정보를 전하고자 노력하겠습니다. 또한 독자 여러분의 제보, 기사 문의, 의견, 비판을 언제나 환영하며 본 란을 통하여 독자의 의견을 소개하고자 합니다. 의약정보 내용 중 필자에게 문의하고 싶은 내용이 있으신 경우 메일이나 월간 의약정보DI 인터넷 게시판의 Q&A란을 이용하여 보내주시면 편집실에서 필자에게 질의하여 답변을 받아 전해드리고 좋은 내용은 본란에 소개할 것입니다. 독자 여러분의 많은 참여 바랍니다.

보내실 곳: 월간 의약정보DI 인터넷 게시판(www.yakup.com/pharminfo)
월간 의약정보DI 편집실(news@yakup.co.kr)

<당첨되신 분께는 문화상품권을 보내드립니다.>

독자 당첨자

전영남

전남 광양시

2022년 8월호 기획특집
위식도 역류질환

지난 호(2022년 6월호/ 비소세포 폐암)를 읽고...

비소세포 폐암은 최근 면역항암제와 표적 약제로 인해 생존률의 많은 증가가 있었다. 폐암 진단시 유전자 검사를 통해 사용할 약제를 결정하게 되는데 이전의 화학요법제 치료와 비교해 패러다임의 변화도 많이 생겼다고 생각한다. 약국에서 항암치료 후 후유증을 겪는 환자분들을 종종 받게 되는데 그 분들에게 항암 치료시 부작용에 대한 이야기, 치료 철자에 대한 이야기를 해드려야겠다는 생각이 든다. 신재규 교수님의 기고문에서 소개된 전자무기록에 대한 내용은 현재 정부가 추진하고 있는 전자처방전보다 한단계 개방된 형태로 보인다. 국내에도 전자처방전이 도입될 계획으로 알고 있는데 환자들의 입장과 개인정보 보호의 개념에서 균형을 잘 이루길 바란다.

_문정원

폐암은 초기 증상이 없는 경우가 많고, 증상이 생기면 병기가 이미 상당히 진행된 경우가 많아 치료가 어려운 상태에서 발견되는 경우가 많은데 흡연자 뿐만 아니라 비흡연자도 폐암 발병이 늘어날 수 밖에 없는 환경에 처해 있는 관계로 예방적 차원에서 국가가 제공하는 주기적인 건강검진을 통해 또는 기타의 방법으로 스스로 모니터링을 하여 만일의 경우 최대한 조기 치료를 받는 수 밖에 없다. 다만, 최근 표적치료제 및 면역치료제가 등장하는 등 치료제의 획기적 발전이 있었다. 관련된 신약연구가 많이 진행되고 있는 것으로 보아 부작용이 적고 치료 경과가 양호한 발전된 표적치료제 및 면역치료제가 더 많이 등장할 것으로 기대가 되지만 여전히 비싼 약제비용은 건강보험의 재정 측면에서 풀어나갈 숙제로 보인다. 건강보험 재정의 효율적인 분배 및 보장에 관한 선택과 집중에 대하여 장기적인 안목을 가지고 진지한 논의가 시작되어야 할 것으로 생각한다.

_정일영

폐암은 현재 암으로 인한 사망률이 여전히 1위인 질환이다. 최근에는 시대가 발전하면서 환자별로 돌연변이 유전자를 확인할 수 있는 시대가 도래하였다. 따라서 환자별 맞춤형 치료가 가능해질 것이고 그에 따라 암환자 생존율은 높아질 것으로 사료된다. 1990년대 시작된 인간게놈 프로젝트는 2003년 완료되었다고 선언하였지만 기술의 한계로 사실상 남은 유전체가 있었고 2022년에서야 해독이 완료되었다. 이후로 유전체 해독에 대한 비용은 점점 낮아지고 있는 추세로 머지않아 암환자들이 이러한 방식을 사용한 치료법에 접근하기가 수월해질 것이라고 생각한다. 비슷한 측면에서 면역항암제와 같은 약제들이 점점 더 개발되어 암환자들의 예후는 더 좋아질 것이라고 기대한다. 현재도 과학자들이 암종별로 mutation Signature를 계속 찾고 있으며 면역항암제에 대한 연구도 NSCLC와 Melanoma에서 주로 연구되고 있고 다른 암종에서도 계속 연구가 되고 있는 중이다. 이러한 노력들이 계속되다 보면 빛을 볼 수 있는 날이 반드시 올 것이라고 믿는다.

_전민우

“DI⁺에서 모니터링 선생님을 모집합니다.”

1. 모니터링 방법

- 기간: 1년
- 마감일: 매달 10일
- 분량: 10 point로 작성 시 A4 1장 이내
- 신청하실 곳: news@yakup.co.kr / 02-3270-0242

2. 특전

- 모니터링 활동기간중 의약정보 무료제공

3. 모니터링 내용

- 아래의 내용을 참고해서 자유롭게 모니터링 해주시면 됩니다.
- 1) 의약정보에 실린 특집 및 연재 주제에 대한 적절성, 부적절성에 대한 개인 의견
- 2) 도움이 된 내용, 없었으면 하는 내용에 관한 의견
- 3) 포함되었으면 하는 코너에 대한 의견
- 4) 잘못된 기사 또는 오타
- 5) 표지 및 디자인에 대한 의견
- 6) 기타 의견

의약정보 편집자문위원 프로필

올해로 창간 47주년을 맞은 월간 의약정보(DI)는 신규 콘텐츠를 보강하고 새로운 지면구성과 편집디자인을 통해 최고의 의약계 학술잡지로 다시 태어납니다. 창간 47주년 특집호(2022년 5월호~7월호) 발간을 계기로 혁신항암제·바이오의약품 기획 등 새로운 콘텐츠와 편집을 통해 문화체육관광부 선정 우수콘텐츠 잡지로서의 품격과 신뢰를 계속 이어나갈 계획입니다. 특히 본지 편집자문위원은 의계와 약계를 대표하는 중진 원로급 인사들로 의약정보의 발전과 내용보강을 위해 그동안 의료현장과 연구실에서 축적해 온 지혜와 경험을 공유해 주실 것으로 기대됩니다. 독자여러분의 지속적인 성원과 관심을 다시한번 부탁드립니다.<의약정보DI>



김 영 조

<김영조 심혈을 기울이는
내과 원장>

학력

- 경북대학교 의과대학 졸업
- 중앙대학교 대학원 의학석사(내과)
- 중앙대학교 대학원 의학박사(내과)

주요경력 및 수상내역

- 영남대학교 내과과장 및 순환기 분과장
- 일본국립순환기센터 연구원
- Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital 방문교수
- 순환기연구재단 이사장, 대구경북 순환기학회 회장, 영남중재시술학회 회장, 대구경북내과학회 이사장, 대한고혈압학회 부회장, 대한임상노인의학회 회장, 영남대학병원 신용협동조합 이사장, 대한심장학회 회장, 심근경색연구회 회장.
- 대한심장학회 학술상, 대구광역시 의사회 학술상

저서(공동저서)

- 심근경색증(2016), Advances in the Diagnosis of Coronary Artery Disease (2013), Artery Disease(2013), 우리가족 주치의(2011)
- 수필집 : '심장, 마음을 말하다' '자율신경계와 심혈관 질환'



백 정 흠

<가천대길병원 교수>

학력

- 한양대학교 의대 졸업
- 한양대학교 대학원 의학 석.박사 취득

진료과목

- 외과 대장항문클리닉
- 세부전공 : 복강경 대장암수술, 복강경 직장암수술, 대장암, 직장암, 항문암, 재발성 대장암 다학제, 직장암선행치료, 항암화학요법 항문 질환(치질, 치열, 치루, 직장탈 등) 종양외과학

주요경력 및 수상경력

- 세계 3대 인명사전 '마르퀴즈 후즈 후(Marquis Who's Who)' 2013, 2014, 2015년 연속 등재
- 2013 가천대학교 가천학술상 수상
- 2015 대한종양외과학회 국제학술대회 SISSO2015 Outstanding Poster Award 수상
- (현) 가천대 길병원 국제의료센터장, 대한대장항문학회 상임이사, 대한종양외과학회 상임이사, 대한로봇대장수술연구회 실무위원, 대한외과학회 논문심사위원, 보건복지부 신의료기술평가위원회 전문위원, 식약청 정부의료기기위원회 전문가
- (역) 대한임상종양학회 총무이사, 경인 대장항문학 포럼 회장, 가천대 의학전문대학원, 임상수기센터장, 대한대장항문학회 석회홍보이사, 대한대장항문학회 학술이사, 미국 Cleveland Clinic Foundation 대장항문과, 최소침습수술센터 연구원, 미국 City of Hope National Medical Center, 종양외과 및 로봇수술센터, 아시아내시경복강경외과학회 정회원 (ELSA).



선우 성

<울산의대 서울아산병원 교수>

- 학력**
- 서울대학교 의과대학 졸업
 - 서울대학교 보건학 석사
 - 서울대학교 의학 박사
- 경력**
- 미국 미네소타 주립의대 가정의학과 연수 / 울산의대 서울아산병원 전임강사, 조교수, 부교수, 교수 / 대한가정의학회 학술이사, 수련이사, 이사장 / 대한임상건강증진학회 회장/ 질병관리본부 검진기준 및 질관리반 자문위원장 / 국민건강보험 전문평가위원 / 보건복지부 신의료기술평가위원회 위원 / 아산사회복지재단 의료복지자문위원 / 국립암센터 국가암검진 질관리위원회 분과위원 / 식품의약품안전처 중앙약사심의위원회 전문가
- 수상내역**
- 2003년 대한가정의학회 학술상 / 2007년, 2016년 울산의대 올해의 교수상 / 2012년 대한가정의학회 학술교육상 / 2013년 대한임상건강증진학회 학술상 / 2014년 대한적십자사 박애장 은장 / 2015년 보건복지부 장관 표창(국가건강검진 관련)
- 저서**
- 한국인의 평생건강관리 / 한국인의 건강증진 / 가정의학 / 고지혈증과 동맥경화증/꼭 알아야 할 남편건강 지키기 / 인턴진료치명서 / 최신 가정의학 / 의료커뮤니케이션 /건강검진 내비게이터 / 심뇌혈관질환 1차예방 가이드라인 / 암경험자와 가족 진료; 일차진료를 위한 가이드 / 근거중심의 암생존자 관리/암경험자 건강관리 가이드 / 유방암 경험자 건강관리 가이드.



유 봉 규

<가천대약대 교수>

- 학력**
- 서울대학교 약학대학 졸업
 - 충북대학교 대학원 약학과 졸업(약학박사)
 - 미국 뉴욕주 Albany College of Pharmacy, PharmD.
- 경력**
- (전)가천대 약학대학 학장
 - (역) FIP(세계약학연맹) 지역약국분과 상임이사, 한국약학교육협의회 약사국시위원장, 대한약학회 회장, 한국약학교육협의회 국시위원장, 건강보험심사평가원 비상근심사위원, 영남대학교 약학대학 교수, 미국 위스콘신주립대학교 약학대학 Research Associate
- 주요연구**
- Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
 - Development of transdermal drug delivery system
 - Enhancement of bioavailability of bioactive materials
- 저서**
- 약물치료학, 대한민국약전해설서, 약물치료핸드북, 처방조제 및 복약지도, 약국실무 가이드라인, 건강기능식품 질환별 활용법



최 동 훈

<세브란스용인병원 병원장>

- 학력**
- 연세대학교 의학과 학사 (1988)
 - 연세대학교 대학원 의학석사 (1996)
 - 연세대학교 대학원 의학박사 (2003)
- 연구 관심분야**
- 말초동맥질환, 대동맥 질환, 줄기세포치료
- 교육 및 연구 경력**
- 2003.3-2005.2 미국 유타대학교 Research Associate
 - 2010.3-현재 연세대학교 의과대학 내과학교실 교수
 - 2010.7-현재 세브란스병원 심혈관계응급성평가센터 부센터장
 - 2012.9-2016.8 세브란스 심장혈관병원 진료부장
 - 2013.3-2016.8 세브란스 심장혈관병원 심장내과장
 - 2016.9-현재 세브란스 심장혈관병원 원장
 - 2016.9-현재 연세의대 심혈관연구소 소장
- 학술 관련 경력**
- 대한심장학회 대외협력위원회 위원 / 대한내과학회 내과분과전문의 순환기분과위원회 위원 / 건강보험심사평가원 진료심사평가위원회 중앙분과위원회 비상근심사위원 / 대한심장학회 기초과학연구회 회장 / Fellowship, European Society of Cardiology



2005년, 2015년, 2017년, 2020년 문화체육관광부 선정
우수콘텐츠잡지

MEMO

2021.6월~
2022.6월



6월

뇌졸중



7월

심근경색



8월

제 1형 당뇨병



9월

제 2형 당뇨병



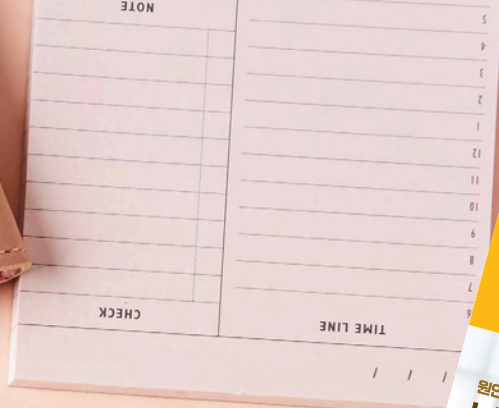
10월

백신(대상포진)



11월

통증(말초신경병증)



비소세포 폐암

12월



파킨슨병

1월



간질환 (C형 간염)

2월



이상지질혈증

3월



불면증

4월



면역항암제

5월



전립선암

의약정보

2022 | 07 Vol. 565

발행·편집·인쇄인
대표이사
주간
외신
통합영업마케팅
편집디자인
출력·제판·인쇄
편집자문위원회

함용헌
함태원·함성원
이종운
이덕규
김성준, 함택근, 김훈희, 김진영
Real Communication
YSP
김영조(김영조 심혈을 기울이는 내과 원장)
백정흠(가천대길병원 교수)
선우성(서울아산병원 교수)
유봉규(가천대약학대학 교수)
최동훈(세브란스용인병원 병원장)

등록번호
발행

용산라00145
(주)메디칼매니지먼트그룹 (04309) 서울특별시 용산구 청파로 295-1(청파동 2가)
TEL. 02-3270-0200 (news@yakup.co.kr)
FAX. 02-3270-0159 / www.yakup.com/phaminfo
제 49권 7호(통권 565호) 2022년 7월 1일 발행(월 1회 1일 발행)

[월간 의약정보]는 한국간행물 윤리위원회의 윤리강령 및 실천 요강을 준수합니다.
[월간 의약정보]의 기사나 학술원고의 저작권은 자사에 있습니다.
[월간 의약정보]는 독자 여러분의 제보, 기사문의, 의견 또는 평가를 환영합니다.

| 구독문의 : 02-3270-0115 | 광고문의 : 02-3270-0117
| 월간구독료 : 9,000원

전국지사·지국안내

서울·경기
인천·부천
대전·충남
충북·전남
서울 서부
여수·순천
목포·제주
강원

02-
3270-0115

경남 : 055-757-1695 / 010-4527-1695
대구·경북 : 053-754-3329 / 010-2511-6664
부산·울산 : 051-622-5936 / 010-4554-8170

활성의 차이가 효과의 차이

고함량 활성 비타민 B로
 임팩트 있는 효과를!

고활성 비타민으로
 빠른 흡수!

활성형 베포티아민(B1),
 티아민실피드 대비 생체이용률
 (AUC, AREA UNDER THE CURVE) 8배 우수

1분에 1개씩 판매되는
 비타민

드서본 분들이 추천하는 이유를 직접 확인해보세요!
 2020년 임팩타민 프리미엄정 / INS DATA 기준

편리한 복용!

무더운 색소, 냄새 최소화, 목 넘김 편한 E코팅
 기술로 복용 편의성 UP



가까운
 약국에서
 구입하세요

- ◇ 육체피로 ◇ 눈의피로 ◇ 근육통, 관절통, 신경통 ◇ 구내염

부작용이 있을 수 있으니 첨부된 사용 상의 주의사항을 잘 읽고, 의사약사와 상의하십시오

광고심의필 2022-1619-003000



슈가논은
강력한 혈당 강하와 함께 혈당변동성을 개선시킵니다.¹



강력한 혈당 강하



높은 목표혈당 도달률



24시간 적정혈당 유지

[Reference]
 1. Diabetes Obes Metab. 2020 Apr 21. doi: 10.1111/dom.14061.